

Aus der Pferdeklunik
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. Jörg A. Auer

**Evaluation der klinischen Anwendung des PulseCO™ zur
kontinuierlichen Bestimmung des Herzauswurfs
beim Pferd in Allgemeinanästhesie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von
Patrick Preisig
Tierarzt von Bühler (AR)

genehmigt auf Antrag von
PD Dr. Dr. Regula Bettschart-Wolfensberger, Referentin
PD Dr. Michael Hässig, Korreferent

Zürich 2006

Zentralstelle Studentendruckerei Irchel

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- Frau PD Dr. Dr. Regula Bettschart-Wolfensberger für die Übernahme des Referats, die Überlassung des Themas und die stets gute und freundliche Betreuung
- Herrn PD Dr. Michael Hässig für die Übernahme des Korreferats und die gute Betreuung in der Statistik
- Meiner Studienkollegin Sibylle Wetter für die Mithilfe bei der Erfassung der Daten
- Meiner Freundin Claudia Muggli für die Korrekturlesung, die Motivation und Unterstützung während der Dissertation
- Meinen Eltern Alice und Hans Preisig für ihre Unterstützung während des gesamten Studiums und der Dissertation

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
2. Summary	6
3. Einleitung	7
4. Literaturübersicht	8
4.1 Problematik bei Pferden in Allgemeinanästhesie	8
4.1.1 Postanästhetische Myopathie beim Pferd	8
4.2 Herzauswurf und Herzindex	9
4.2.1 Definition	9
4.2.2 Bedeutung der Herzauswurfbestimmung	10
4.3 Methoden der Herzauswurfbestimmung und ihre Anwendung beim Pferd	11
4.3.1 Das Prinzip nach Fick	11
4.3.2 Doppler-Echokardiographie.....	16
4.3.3 Bioimpedanz	20
4.3.4 Indikatorverdünnungsmethoden.....	21
4.3.4.1 Indocyanin-Grün	22
4.3.4.2 Thermoverdünnung.....	23
4.3.4.3 Elektrische Impedanzverdünnung.....	26
4.3.4.4 Lithiumverdünnung	27
4.3.4.4.1 Das LiDCO™-System (LiDCO)	29
4.3.5 Pulskonturanalyse.....	32
4.3.5.1 Der PulseCO™ Hemodynamic Monitor (PulseCO).....	34
4.4 Gründe für die Bestimmung des Herzauswurfs beim Pferd.....	38
4.5 Statistische Methoden zum Vergleich von PulseCO und LiDCO.....	39
4.5.1 Lineare Regressionsanalyse	39
4.5.2 Methode nach Bland und Altman	39
5. Material und Methoden.....	41
5.1 Patientengut	41
5.2 Eigentliche Anästhesie	41

5.3	Instrumentierung	42
5.4	Messung des Herzauswurfs	42
5.4.1	LiDCO	43
5.4.2	PulseCO.....	44
5.5	Statistische Analyse	45
6.	Ergebnisse	46
6.1	Beschreibung des Patientengutes.....	46
6.2	Herzindex und Abweichungskoeffizient.....	46
6.3	Messwerte	46
6.4	Normalverteilung	47
6.5	Lineare Regressionsanalyse	49
6.6	Analyse nach Bland und Altman	51
6.7	Abweichung über die Zeit.....	54
7.	Diskussion	56
7.1	Patientengut.....	56
7.2	Statistische Auswertung	56
7.2.1	Regressionsanalyse.....	56
7.2.2	Analyse nach Bland und Altman	56
7.2.3	Abweichung über die Zeit.....	58
7.3	Probleme bei der Herzauswurfmessung	59
7.4	Beurteilung der klinischen Anwendung	61
8.	Literaturverzeichnis	63

1. Zusammenfassung

Diese Studie hatte zum Ziel den PulseCO™ Hemodynamic Monitor (PulseCO) zur kontinuierlichen Herzauswurfmessung in der klinischen Anwendung bei Pferden in Allgemeinanästhesie zu evaluieren. Der PulseCO basiert auf dem Algorithmus der Analyse der Pulsstärke, einer neuen Variante der Pulskonturanalyse. Das untersuchte Patientenspektrum war sehr breit, da ausser erwachsenen Pferden auch Fohlen, Esel, ein Pony und ein Maultier mit einbezogen wurden. Die Evaluation des PulseCO erfolgte im Vergleich mit der Lithiumverdünnung, wobei die lineare Regressionsanalyse und die Bland-Altman-Analyse für die statistische Beurteilung herangezogen wurden. Insgesamt wurden 61 Messpaare von 28 Tieren untersucht. Der Vergleich mit der Lithiumverdünnung zeigte, dass der PulseCO absolut und über die erfasste Zeit eine für die klinische Anwendung genügende Genauigkeit aufwies. Ein Problem stellte der Umstand dar, dass der Algorithmus des PulseCO bei einer Herzfrequenz von unter 30 Schlägen pro Minute nicht funktionierte. Obwohl die Genauigkeit gut ist, eignet sich der PulseCO aufgrund dieses Umstandes nur bedingt für die klinische Anwendung, da bei trainierten Pferden eine Herzfrequenz von unter 30 Schlägen pro Minute in Allgemeinanästhesie durchaus vorkommt. Falls der Algorithmus entsprechend angepasst werden kann, ist der PulseCO eine genaue, wenig invasive Methode zur kontinuierlichen Herzauswurfbestimmung beim Pferd in Allgemeinanästhesie.

2. Summary

The aim of this study was to evaluate the PulseCO™ Hemodynamic Monitor (PulseCO) for determination of continuous cardiac output for clinical application in anesthetized horses. This system uses a new pulse contour algorithm based on pulse power analysis. Additional to the adult horses there were included foals, donkeys, a pony and a mule, which expanded the regarded spectrum of patients. The PulseCO was evaluated in comparison with lithium dilution, using linear regression analysis and Bland-Altman analysis as statistical methods. In total 61 pairs of readings were obtained from 28 animals. Compared with lithium dilution, the PulseCO showed adequate accuracy for clinical use, both for absolute measurements and over the considered period of time. A problem was the fact that the PulseCO doesn't work, if the heart rate is below 30 beats per minute (bpm). Even though accuracy of the PulseCO is good, it can be considered suitable only conditional, because heart rates below 30 bpm are common encountered in trained anesthetized horses. If the algorithm can be adjusted that it allows heart rates below 30 bpm, the PulseCO is an accurate, minimal invasive method to estimate continuous cardiac output in anesthetized horses.

3. Einleitung

In Allgemeinanästhesie ist beim Pferd das Risiko einer Myopathie mit fatalen Folgen gross. Dabei spielt die ausreichende Blutversorgung des Muskelgewebes eine zentrale Rolle. Die entscheidende Grösse mit der sich die Blutversorgungslage des Körpers beurteilen lässt, ist der Herzauswurf bzw. der Herzindex. Durch die Kenntnis dieser Parameter kann die für die Anästhesie verantwortliche Person im Bedarfsfall frühzeitig und angemessen reagieren. Es existieren verschiedene Techniken zur Bestimmung des Herzauswurfs, die für den Einsatz in der Humanmedizin entwickelt wurden. Einige dieser Methoden wurden bereits an Pferden erforscht. Man stellte fest, dass sich nicht alle Techniken gleich gut für die klinische Anwendung beim Pferd eignen. Die Hauptprobleme lagen in der hohen Invasivität, der ungenügenden Genauigkeit und der Komplexität der untersuchten Methoden. Der Wunsch nach einer kontinuierlichen Herzauswurfmessung, welche genau, wenig invasiv, einfach durchzuführen und bezahlbar ist, steht dabei im Vordergrund. Studien zeigen, dass die Methode der Lithiumverdünnung genau und gut für die klinische Anwendung bei Pferden geeignet ist. Die Lithiumverdünnung erlaubt Einzelmessungen in relativ kurzen Abständen, aber sie kann den Herzauswurf nicht kontinuierlich messen. Zudem ist die Anzahl an möglichen Messungen begrenzt, da der verwendete Indikator Lithium in hohen Dosen zu toxischen Nebenwirkungen führen kann. Die Pulskonturanalyse erlaubt eine kontinuierliche Herzauswurfmessung, aber sie muss bei jedem Patienten zuerst durch eine andere Methode kalibriert werden. Der in dieser Studie evaluierte PulseCOTM Hemodynamic Monitor (PulseCO) arbeitet mit dem Algorithmus der Analyse der Pulsstärke, einer neuen Variante der Pulskonturanalyse und muss auch kalibriert werden. Das Ziel dieser Studie ist es, die Genauigkeit und Brauchbarkeit des PulseCO zur kontinuierlichen Herzauswurfmessung in der klinischen Anwendung bei Pferden in Allgemeinanästhesie zu untersuchen. Im Vergleich mit der Lithiumverdünnung wurde die Abweichung des PulseCO absolut und über die Zeit evaluiert.

4. Literaturübersicht

4.1 Problematik bei Pferden in Allgemeinanästhesie

Im Vergleich zur Humanmedizin und der Kleintiermedizin ist die Mortalitätsrate bei Pferden in Allgemeinanästhesie viel höher (Johnston *et al.* 2002; Johnston and Steffey 1995). Jede Inhalationsanästhesie hat eine kardiovaskuläre Depression zur Folge (Grosenbaugh and Muir 1998), was bei Pferden zu den besonders gefürchteten postanästhetischen Myopathien führen kann (Klein 1990).

4.1.1 Postanästhetische Myopathie beim Pferd

In einer Studie wurde die Todesursache bei Pferden innerhalb von sieben Tagen nach einer Allgemeinanästhesie untersucht. Von allen in diesem Zeitraum verstorbenen Pferden, die nicht wegen einer Kolik operiert wurden, starben 7.0 % direkt an einer Myopathie und weitere 25.6 % an fatalen Frakturen (Johnston *et al.* 2002). Diese Frakturen waren wahrscheinlich meist die Folge einer Ataxie, die durch postanästhetische Myopathie ausgelöst wurde. Für die postanästhetische Myopathie beim Pferd wurden je nach Studie verschiedene Faktoren als prädisponierend angesehen. Hypotension während der Allgemeinanästhesie scheint aber eine zentrale Rolle zu spielen. Bei sechs gesunden erwachsenen Pferden wurde die Entstehung einer postanästhetischen Myopathie unter Halothan-Anästhesie untersucht (Grandy *et al.* 1987). Dazu wurde der mittlere arterielle Blutdruck bei der ersten Anästhesie während 3.5 Stunden zwischen 85 und 95 mmHg gehalten, was einer Normotension entspricht. Bei der zweiten Anästhesie, die mindestens zwei Wochen nach der ersten erfolgte, wurde der mittlere arterielle Blutdruck während 3 Stunden zwischen 55 und 65 mmHg gehalten, was einer Hypotension entspricht. Nach der ersten Anästhesie mit Normotension erholten sich alle Pferde und es wurden keine postanästhetischen Komplikationen festgestellt. Nach der zweiten Anästhesie mit Hypotension wurden bei allen Pferden postanästhetische Myopathien in verschieden starken Ausprägungen festgestellt, die bei drei Pferden so hochgradig waren, dass sie euthanasiert werden mussten.

4.2 Herzauswurf und Herzindex

4.2.1 Definition

Als Herzauswurf oder Cardiac Output (= CO) wird das Blutvolumen bezeichnet, welches das Herz in einer Minute durch den Körper pumpt. Der Herzauswurf wird in Litern pro Minute angegeben ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$) und passt sich dem Blutbedarf von Organen und Gewebe an. Dieser Blutbedarf ist je nach Gewebe unterschiedlich und wird z.B. von Leistung, Alarmbereitschaft, Gesundheitszustand, Nahrungsaufnahme, Temperatur und Wachzustand oder Anästhesie beeinflusst.

Der Herzauswurf errechnet sich aus dem Produkt von Herzschlagvolumen (= HSV) und Herzfrequenz (= HF):

$$\text{CO } (\text{l} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{HSV (l)} \cdot \text{HF } (\text{min}^{-1})$$

Für einen durchschnittlichen Menschen von 70 kg beträgt dieser Wert in Ruhe etwa $5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. In einer Studie an neun stehenden und klinisch gesunden Pferden in Ruhe, deren mittleres Körpergewicht 516 kg betrug, lag der Mittelwert der Herzauswürfe bei etwa $38 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Blissitt *et al.* 1997). Andere Studien ergaben bei stehenden erwachsenen Pferden in Ruhe, deren Körpergewicht zwischen 400 bis 500 kg lag, einen Herzauswurf von etwa 32 bis $40 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Corley *et al.* 2003). In Allgemeinanästhesie ist der Herzauswurf bei Pferden deutlich tiefer als bei Bewusstsein. Studien an anästhesierten erwachsenen Pferden mit einem Körpergewicht zwischen 486 und 620 kg zeigten einen mittleren Herzauswurf von 20.9 bis $26.7 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Linton *et al.* 2000b; Young *et al.* 1996). Um die verschiedenen Grössen der Patienten zu berücksichtigen, wird der Herzauswurf als Herzindex oder Cardiac Index (= CI) angegeben. Der Herzindex wird beim Menschen in Litern pro Minute pro Quadratmeter Körperoberfläche ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) angegeben. Die Körperoberfläche wird dabei z.B. mit der Dubois-Formel aus Grösse und Gewicht berechnet. Da beim Pferd keine solche Formel existiert, wird der CI in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) angegeben. Der mittlere Herzindex liegt beim stehenden Pferd in Ruhe bei 72 bis $88 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Blissitt *et al.* 1997; Corley *et al.* 2003) und in Allgemeinanästhesie analog zum Herzauswurf entsprechend tiefer. Betrachtet man einen Menschen mit 70 kg Körpergewicht und einem CO von $5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ liegt der Herzindex auch in diesem Bereich. Die mittlere Blutperfusion des Skelettmuskels liegt beim ruhenden bzw. anäs-

thesierten Pferd je nach Autor, Messmethode und Muskel zwischen 0.4 und 2.1 ml pro Minute pro 100 Gramm Muskelgewebe (Staddon *et al.* 1979; Weaver *et al.* 1984), beim ruhenden Menschen bei 2.1 ml pro Minute pro 100 Gramm Muskelgewebe (Lassen *et al.* 1964). Bei Pferden ist die Muskeldurchblutung laut einer Studie grundsätzlich niedriger als bei anderen Tierarten (Weaver *et al.* 1984).

4.2.2 Bedeutung der Herzauswurfbestimmung

Der Herzauswurf bzw. der Herzindex ist eine entscheidende Grösse für die Blutversorgung und damit auch für die Sauerstoffversorgung aller Gewebe im Körper. Nur die Menge Blut, die das Herz durch den Organismus pumpt, steht ihm auch zur Verfügung. Während einer Allgemeinanästhesie ist es wichtig den Status der Blutzirkulation zu beurteilen. Herzfrequenz und Blutdruck sind recht einfach zu bestimmen und geben bei vielen Patienten gute Auskunft über den Status des kardiovaskulären Systems. Auch die Atemfrequenz ist leicht bestimmbar. Bei kritischen, instabilen Patienten reichen diese Parameter aber nicht mehr aus und es müssen differenziertere Messungen durchgeführt werden. Arterieller Blutdruck (= BD), Herzauswurf und totaler peripherer Widerstand (= TPW) stehen wie folgt in Beziehung zueinander:

$$\text{BD (mm Hg)} = \text{CO (l} \cdot \text{min}^{-1}) \cdot \text{TPW (dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5})$$

Einheit dyn (Kraft): $1 \text{ dyn} = 1 \text{ g} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}^{-2} = 10^{-5} \text{ Newton}$

Obige Formel zeigt, dass ein höherer arterieller Blutdruck nicht unbedingt mit einem höheren Herzauswurf und somit einer besseren Gewebepfusion einhergeht, da bei tiefem oder gleich bleibendem Herzauswurf gleichzeitig der totale periphere Widerstand erhöht sein kann. Die Messung von arteriellem Blutdruck und Herzauswurf erlaubt die Bestimmung des totalen peripheren Widerstands. Nur dadurch ist eine adäquate, aussagekräftige Beurteilung des Herzkreislaufzustandes möglich. Diese Parameter sind nicht nur für die Beurteilung des kardiovaskulären Systems von Bedeutung, sondern helfen auch bei der Überwachung von verschiedenen therapeutischen Massnahmen wie z.B. Gabe von Inotropika, Antiarrhythmika oder vasoaktiven Substanzen (Veränderung des TPW).

4.3 Methoden der Herzauswurfbestimmung und ihre Anwendung beim Pferd

Verschiedene Methoden zur Herzauswurfbestimmung mit speziellem Bezug zum Pferd wurden in einer Studie zusammengestellt (Corley *et al.* 2003).

4.3.1 Das Prinzip nach Fick

Diese Methode der Herzauswurfbestimmung wurde 1870 von Adolf Fick in der Theorie entwickelt (Fick 1870) und 1894 überprüft (Zuntz and Hagemann 1894). Das Prinzip nach Fick basiert auf der Sauerstoffaufnahme des Blutes beim Durchfließen der Lunge. Dabei werden zwei fundamentale theoretische Annahmen getroffen. Die erste Annahme dieses Prinzips beruht darauf, dass das durch die Lunge fließende Blut den Sauerstoff aus der eingeatmeten Luft vollständig aufnimmt. Die zweite Annahme besagt, dass die einzigen Sauerstoffquellen des arteriellen Blutes die eingeatmete Luft und der verbleibende Sauerstoff des aus dem Körperkreislauf in die Lunge rezirkulierenden venösen Blutes sind. Für normale Säugetiere und den Menschen kommen diese beiden Annahmen der Realität sehr nahe, da der Beitrag von den bronchopulmonalen Anastomosen gering ausfallen dürfte und intrapulmonale oder intrakardiale Shunts normalerweise nicht vorhanden sind.

Die Sauerstoffaufnahme durch die Lunge pro Zeiteinheit ($\dot{V}O_2$) entspricht der Sauerstoffmenge, welche pro Zeiteinheit aus der eingeatmeten Luft entfernt wird und kann aus dem Produkt der Atemfrequenz und der Differenz der Sauerstoffkonzentration zwischen eingeatmeter und ausgeatmeter Luft bestimmt werden. Die Sauerstoffaufnahme durch das Blut ist gleich dem Produkt des Blutflusses durch die Lunge (Auswurf des rechten Herzventrikels) und der Differenz des Blutsauerstoffgehaltes zwischen Pulmonalvenen und -arterien. Der Blutsauerstoffgehalt der Pulmonalvenen entspricht im Wesentlichen dem Sauerstoffgehalt des systemischen arteriellen Blutes. Für die Bestimmung des Sauerstoffgehaltes entnimmt man Blut aus einer peripheren Arterie, weil der Zugang hier im Vergleich zu einer Pulmonalvene viel einfacher ist. Das Blut aus der Pulmonalarterie wird als "gemischt-venöses Blut" bezeichnet und muss mit einem Katheter, welcher über die Jugularvene durch die rechte Herzseite in die Pulmonalarterie eingeführt wird, entnommen werden. Studien an anästhesierten Pferden (Wetmore *et al.* 1987) und humanen Schockpatienten (Edwards and Mayall 1998) zeigten, dass weder Blut aus der Jugularvene oder aus einer anderen peripheren Vene, noch Blut aus dem rechten Atrium als Ersatz für

gemischt-venöses Blut aus der Pulmonalarterie für die Blutsauerstoffbestimmung brauchbar sind.

Weil das gesamte Blut aus dem rechten Herz die Lunge passiert, ist der Blutfluss durch die Lunge gleich dem Herzauswurf. Durch Bestimmung der Sauerstoffaufnahme der Lunge pro Zeiteinheit ($\dot{V}O_2$) und dem arteriellen (BaO_2) und gemischt-venösen ($Bgvo_2$) Blutsauerstoffgehalt, kann der Herzauswurf pro Zeiteinheit (\dot{CO}) über die folgende Gleichung berechnet werden:

$$\dot{CO} = \frac{\dot{V}O_2}{BaO_2 - Bgvo_2}$$

Der Blutsauerstoffgehalt wird am besten direkt mittels Hämoximetrie bestimmt. Weil Hämoximeter nur für spezielle Zwecke gebraucht werden und teuer in Anschaffung und Unterhalt sind, werden sie in den meisten veterinärmedizinischen Kliniken nicht routinemässig eingesetzt. Eine Alternative dazu ist die Messung über den Sauerstoffpartialdruck und die Hämoglobinkonzentration. Obwohl mit dieser Methode der Blutsauerstoffgehalt gemessen werden kann, sind einige Variablen, welche die Messung signifikant beeinflussen können, nicht bestimmbar. Für das Routinemonitoring spielt dies meist keine Rolle, aber einzelne Messungen können ungenau werden. Diese Alternative ist also nur für Messungen brauchbar, bei welchen fehlende absolute Genauigkeit nicht zu kritischen Situationen führt.

Die genaue Sauerstoffaufnahme ist schwierig zu messen und limitiert den klinisch sinnvollen Gebrauch der Methode nach Fick. Es existieren grundsätzlich zwei Techniken um die Sauerstoffaufnahme zu messen: Das geschlossene System und das offene System mit Durchflussmaske.

Sauerstoffaufnahme: Das geschlossene System

Beim geschlossenen System arbeitet man entweder mit einer dichten und eng anliegenden Gesichtsmaske oder mit einer endotrachealen oder nasotrachealen Intubation. Das Atemminutenvolumen wird über ein Spirometer oder Pneumotachometer gemessen. Die fraktionierte Sauerstoffkonzentration in der eingeatmeten und ausgeatmeten Luft kann über verschiedene Methoden gemessen werden. Die Sauerstoffaufnahme pro Zeiteinheit ($\dot{V}O_2$) kann über die fraktionierte Sauerstoffkonzentration in

der Inspirations- ($FC_{I_{O_2}}$) und Expirationsluft ($FC_{E_{O_2}}$) und das pro Zeiteinheit ausgeatmete Volumen (\dot{V}_E) mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E (FC_{I_{O_2}} - FC_{E_{O_2}})$$

Für eine gute Genauigkeit bei der Bestimmung des \dot{V}_{O_2} braucht das geschlossene System relativ lange Anpassungszeiten für die Bestimmung der fraktionierten Sauerstoffkonzentrationen und ist normalerweise nur bei sedierten, anästhesierten oder komatösen Tieren anwendbar. In der klinischen Anwendung zur raschen und genauen Bestimmung des Herzauswurfes ist dieses System eher nicht geeignet. Der hohe Widerstand des Luftstroms im System, die Schwierigkeit einer verlustfreien Messung und die meist schlechte Akzeptanz der Maske schränken die Anwendung bei Pferden in Bewegung stark ein.

Sauerstoffaufnahme: Das offene System mit Durchflussmaske

Das offene System mit Durchflussmaske wird von Tieren bei Bewusstsein besser toleriert, da auf eine dichte und eng anliegende Gesichtsmaske verzichtet werden kann. Bei diesem System wird das Gemisch aus Expirations- und Umgebungsluft durch eine Pumpe aus der Durchflussmaske evakuiert. Die Evakuierung erfolgt mit einer konstanten Geschwindigkeit, die höher ist als die maximale Geschwindigkeit der Expirationsluft des Tieres. Die Verdünnung der Umgebungsluft mit der Expirationsluft verringert die Sauerstoffkonzentration. Die Sauerstoffaufnahme des Tieres kann über die Differenz der Sauerstoffkonzentration in der Umgebungsluft und der Mischluft während der Expiration berechnet werden (Depocas and Hart 1957).

Der Unterschied in der Zusammensetzung zwischen Expirations- und Inspirationsluft besteht im aufgenommenen Sauerstoffvolumen, dem ausgeatmeten Kohlendioxid (CO_2) und dem veränderten Wasserdampfgehalt. Das Volumen des ausgeatmeten CO_2 kann entweder gemessen oder einfach durch die Verwendung eines CO_2 -Absorbers vor dem Messsystem aus der Gleichung eliminiert werden. Analog dazu kann die Veränderung des Wasserdampfgehaltes berechnet oder aus der Expirationsluft absorbiert werden. Wird das Luftvolumen, welches aus der Maske fließt, nach der Absorption von CO_2 gemessen, kann die Sauerstoffaufnahme pro Zeiteinheit (\dot{V}_{O_2}) über die folgende Gleichung berechnet werden (Depocas and Hart 1957):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}'_M \cdot \frac{P_{I_{O_2}} - P'_{E_{O_2}}}{P_L - P_{I_{O_2}}}$$

\dot{V}'_M = Luftvolumen das pro Zeiteinheit aus der Maske fließt (nach Absorption CO_2)

$P_{I_{O_2}}$ = Partialdruck des Sauerstoffs in der Inspirationsluft

$P'_{E_{O_2}}$ = Partialdruck des Sauerstoffs in der Expirationsluft (nach Absorption CO_2)

P_L = Luftdruck am Messstandort

Die Annahmen für diese Gleichung sind gleich bleibende Bedingungen (steady-state), gleicher Wasserdampfdruck für in die Maske ein- und ausfließende Luft und eine CO_2 -Konzentration von Null für die Umgebungsluft. Die erste Annahme besagt, dass diese Gleichung nur bei gleich bleibenden Bedingungen, wie z.B. während einer stabilen Anästhesie oder bei hämodynamisch stabilen Pferden in Ruhe gilt. Die beiden letzten Annahmen entsprechen zwar nicht der Realität, aber sie haben nur einen geringen Einfluss auf die Messgenauigkeit.

Pferde haben v.a. in Bewegung ein hohes Atemzeitvolumen. Aus diesem Grund wurde die Technik des offenen Systems so adaptiert, dass nur ein Teil der Expirationsluft durch die Sauerstoffanalyse fließt. Vor der Sauerstoffanalyse wird aus diesem Teil der Expirationsluft CO_2 und Wasserdampf absorbiert. Die Gleichung für dieses System lautet (Fedak *et al.* 1981):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_M \cdot \frac{FC'_{I_{O_2}} - FC'_{E_{O_2}}}{1 - FC'_{I_{O_2}} + RQ \cdot (FC'_{I_{O_2}} - FC'_{E_{O_2}})}$$

\dot{V}_{O_2} = Sauerstoffaufnahme pro Zeiteinheit

\dot{V}_M = Luftvolumen das pro Zeiteinheit aus der Maske fließt

$FC'_{I_{O_2}}$ = fraktionierte Sauerstoffkonzentration der Inspirationsluft

(nach Absorption CO_2 und Wasserdampf)

$FC'_{E_{O_2}}$ = fraktionierte Sauerstoffkonzentration der Expirationsluft

(nach Absorption CO_2 und Wasserdampf)

RQ = Respiratorischer Quotient (Verhältnis von CO_2 -Produktion zu O_2 -Verbrauch)

Die Annahmen von der vorhergehenden Gleichung gelten auch hier (steady-state, gleicher Wasserdampfdruck, CO_2 -Konzentration von Null für die Umgebungsluft). Es muss beachtet werden, dass sich jeder Fehler in der Bestimmung oder Schätzung

des RQ auf die Berechnung des Herzauswurfs auswirken wird. Dies spielt v.a. bei Pferden in Bewegung eine wichtige Rolle, da sich der RQ sich während der Arbeit verändern kann (Eaton 1994). Änderungen von Temperatur oder Wasserdampfgehalt der Luft während der Messung haben auch Einfluss auf die Genauigkeit. Durch die Technik der Stickstoffverdünnung konnte diese Methode nochmals verbessert und die Kalibrierung vereinfacht werden (Fedak *et al.* 1981).

Beide Methoden des offenen Systems mit Durchflussmaske setzen gleich bleibende Bedingungen voraus. Die Methoden können dynamischen Bedingungen angepasst werden indem die Sauerstoffabnahme der aus der Maske fließenden Luft gemessen wird (Depocas and Hart 1957).

Das Prinzip nach Fick ist sehr genau, wenn die Durchführung exakt und unter idealen Bedingungen erfolgt. Im Moment ist dieses Prinzip der "Gold Standard" für die Herzauswurfmessung beim Pferd in Bewegung. Die Notwendigkeit einer Gesichtsmaske oder einer endotrachealen Intubation limitieren den klinischen Einsatz dieser Methode. Weitere Nachteile sind der erforderliche Pulmonalarterienkatheter und die Messung eines zu hohen Herzauswurfs, wenn die Sauerstoffaufnahme des Gewebes nicht entsprechend hoch ist, was bei einem geringen Unterschied zwischen arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt der Fall sein kann. Dies kann zu falschen Messresultaten bei unstabilen und kritischen Patienten führen, speziell bei Schockpatienten.

Alternativ kann die CO₂-Produktion statt der O₂-Aufnahme gemessen werden, was auch als "Indirektes Fick-Prinzip" bezeichnet wird. In diesem Fall werden die CO₂-Ausscheidung über die Lunge pro Zeiteinheit ($\dot{V}co_2$), der arterielle (Baco₂) sowie der gemischt-venöse (Bgvco₂) Blutkohlendioxidgehalt gemessen um den Herzauswurf pro Zeiteinheit (\dot{CO}) zu bestimmen.

$$\dot{CO} = \frac{\dot{V}co_2}{Bgvco_2 - Baco_2}$$

Der Vorteil dieser Technik ist, dass auf den Pulmonalarterienkatheter verzichtet werden kann, wenn ein Teil der Expirationsluft rezirkuliert und wieder inspiriert wird und sich somit die CO₂-Spannung im Atemkreislauf auf ein bestimmtes Niveau einstellt. Diese Technik bedingt aber, dass der Patient unter kontrollierter künstlicher Beat-

mung stehen muss. Weil sich CO₂ sehr schnell im Blut verteilt (22 Mal schneller als O₂), kann die Annahme gemacht werden, dass der gemischt-venöse Blutkohlendioxidgehalt bei normalen und rezirkulierenden Bedingungen gleich ist. Dies führt zu folgender Formel:

$$\dot{CO} = \frac{\Delta \dot{V}_{CO_2}}{\Delta Baco_2}$$

\dot{CO} = Herzauswurf pro Zeiteinheit

$\Delta \dot{V}_{CO_2}$ = Änderung des CO₂-Volumens pro Zeiteinheit

$\Delta Baco_2$ = Änderung des arteriellen CO₂-Gehaltes im Blut

Über weitere Modifikationen kann diese Technik sogar nicht-invasiv betrieben werden (Capek and Roy 1988). Die partielle CO₂-Rezirkulationsmethode wurde schon bei künstlich beatmeten Tieren erforscht (Haryadi *et al.* 2000) und es wird sich zeigen, ob sie auch für die Pferdeanästhesie zuverlässig und anwendbar ist.

4.3.2 Doppler-Echokardiographie

Die Doppler-Echokardiographie ist eine sensitive nicht-invasive Methode um den intrakardialen Blutfluss zu messen und kann Geschwindigkeit, Turbulenzen und Fliessrichtung des Blutes bestimmen. Diese Methode wurde für die Bestimmung des Herzauswurfs bei anästhesierten und stehenden Pferden (Blissitt *et al.* 1997; Linton *et al.* 2000b; Mizuno *et al.* 1994; Young *et al.* 1996), anästhesierten Hunden (Critchley *et al.* 2005) und anästhesierten Menschen (Berton and Cholley 2002; Perrino *et al.* 1998) durchgeführt. Das Doppler-Prinzip basiert auf der Berechnung der Geschwindigkeit von sich bewegenden Objekten mittels Messung der Frequenzänderung zwischen den vom Doppler-Gerät emittierten und den vom bewegten Objekt reflektierten Ultraschallwellen. In diesem Fall sind die sich bewegenden Objekte die Erythrozyten in den Blutgefässen. Treffen die Ultraschallwellen auf ein Objekt, welches sich auf sie zu bewegt, erhöht sich die Frequenz der reflektierten Wellen. Umgekehrt erniedrigt sich die Frequenz der reflektierten Wellen, wenn sich das Objekt von den Ultraschallwellen weg bewegt. Dies erlaubt die Bestimmung von Geschwindigkeit und Fliessrichtung des Blutes. Die Genauigkeit der Messungen wird besser, wenn zweidimensionale und Farbfluss-Echokardiographie eingesetzt werden, da so eine optimale Platzierung der Ultraschallsonde möglich wird. Ein komplettes Spekt-

ralspektrum und ein gut hörbares Signal zeigen eine gute Ausrichtung zum Blutstrom und damit eine genaue Erfassung der Geschwindigkeit an. Aus allen sich durch den Ultraschallstrahl bewegendenden Objekten (Erythrozyten) wird eine Geschwindigkeitskurve berechnet. Die Fläche unter der Kurve zeigt die Distanz an, welche das Blut in der Aorta während der Systole zurückgelegt hat und wird als Geschwindigkeit-Zeit-Integral (VTI) bezeichnet. Folgende Abbildung zeigt, wie das Schlagvolumen (SV) aus dem VTI und der Querschnittsfläche der Aorta (A) berechnet wird (Berton and Cholley 2002):

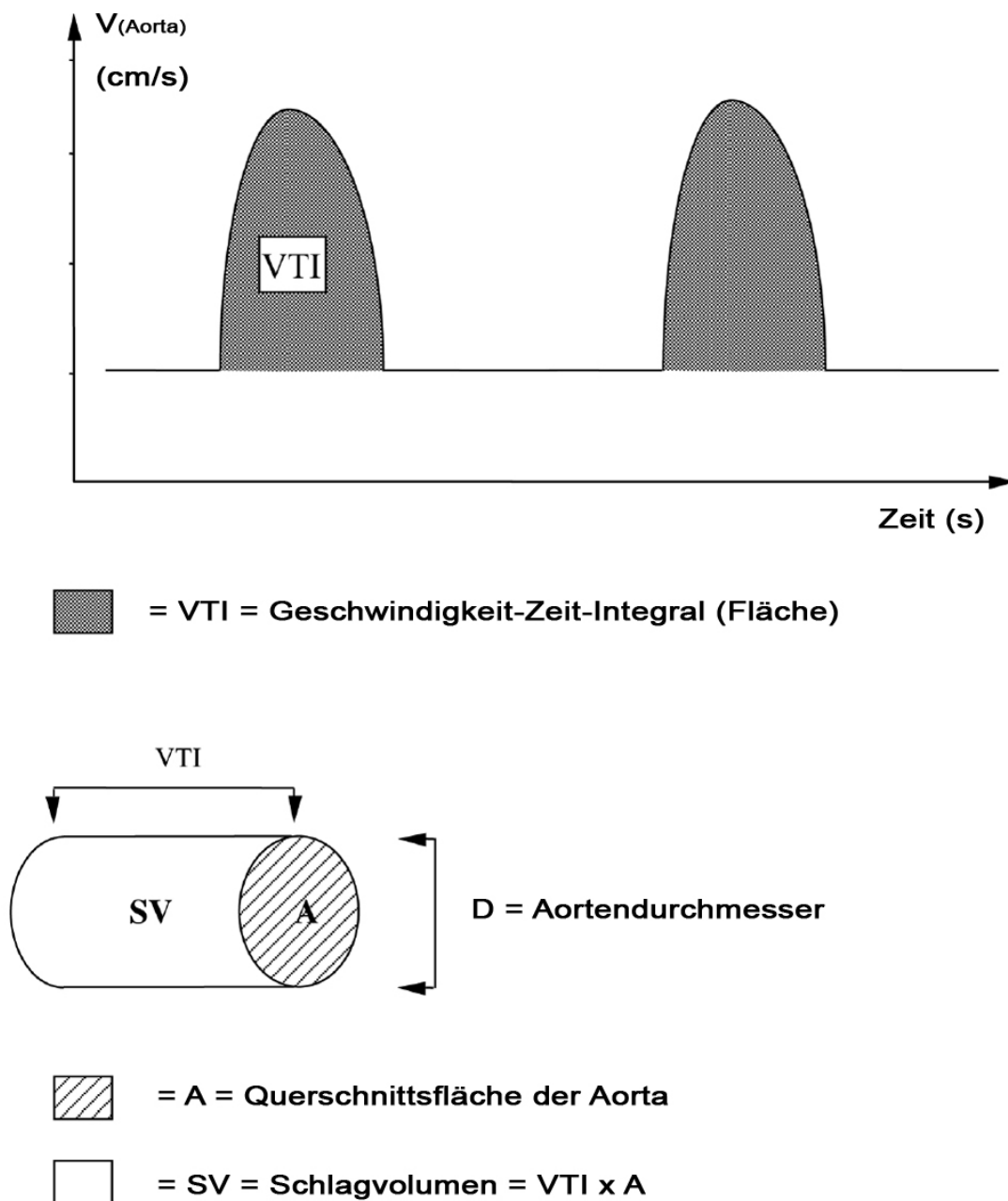


Abb. 1: Prinzip der Berechnung des Schlagvolumens mittels Doppler-Echokardiographie

Der Aortendurchmesser (D) wird während der Systole mit zweidimensionalem Ultraschall ausgemessen und dient der Berechnung der Querschnittsfläche der Aorta. Der Herzauswurf (CO) wird aus Herzfrequenz (HF) und Schlagvolumen (SV) berechnet, wobei das SV durch VTI und A ausgedrückt wird. Dies führt zu folgender Formel:

$$\text{CO (l} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{VTI (cm)} \cdot \text{A (cm}^2) \cdot \text{HF (min}^{-1}) \cdot 1000$$

Um die Werte von VTI und D möglichst genau zu erhalten wird der Mittelwert aus mehreren Messungen ermittelt. Die Querschnittsfläche der Aorta kann auch durch die Querschnittsfläche der Pulmonalarterie ersetzt werden, was aber meist in einem zu tief gemessenen CO resultiert.

Transthorakale und transösophagale Doppler-Echokardiographie wurde schon für die Herzauswurfbestimmung bei Pferden evaluiert. Im Vergleich mit der Thermoverdünnungsmethode war der systematische Fehler (Bias) für die transösophagale Methode bei anästhesierten Pferden (Linton *et al.* 2000b; Young *et al.* 1996) kleiner, als bei der transthorakalen Methode bei stehenden Pferden (Blissitt *et al.* 1997). Die transösophagale Methode stimmt also mit der Thermoverdünnungsmethode besser überein als die transthorakale Methode, aber auch die transthorakale Methode ergibt genügend gute Übereinstimmung (Blissitt *et al.* 1997). Die höhere Genauigkeit der transösophagalen Methode gegenüber der transthorakalen Methode kann dadurch erklärt werden, dass die Sonde bei der transösophagalen Methode besser zum Blutstrom ausgerichtet werden kann als bei der transthorakalen Methode. Eine der grössten Fehlerquellen für die genaue Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeit mittels Doppler-Echokardiographie ist die Grösse des Winkels zwischen dem Blutstrom und dem Ultraschallstrahl. Die beste Genauigkeit erhält man, wenn der Ultraschallstrahl so parallel wie möglich zum Blutstrom ausgerichtet ist. Um akzeptable Messungen zu erhalten sollte dieser Winkel weniger als 20 Grad zur Parallelen betragen. Bei grösserem Winkel wird die Blutflussgeschwindigkeit signifikant zu niedrig gemessen und nach der Korrektur durch eine allenfalls im Gerät vorhandene Software, kann es vorkommen, dass die Blutflussgeschwindigkeit signifikant zu hoch ermittelt wird (Reef *et al.* 1989). Die Gewebetiefe welche der Ultraschallstrahl durchdringen muss, hat einen Einfluss auf die Signalqualität und somit auch auf die Genauigkeit der Messung, da die maximal messbare Blutflussgeschwindigkeit von der Penetrationstiefe und der Frequenz der Ultraschallwellen abhängt. Diese Frequenz liegt im Bereich von einigen

Megahertz (ca. 2 bis 12 MHz). Dabei wird bei einer tieferen Frequenz eine grössere Penetrationstiefe, aber auch eine schlechtere Auflösung und umgekehrt bei einer höheren Frequenz eine bessere Auflösung bei geringerer Penetrationstiefe erreicht. Für die Bestimmung des Herzauswurfs mittels Doppler-Echokardiographie können entweder gepulste oder kontinuierliche Ultraschallwellen verwendet werden. Bei Messungen des Herzauswurfs bei anästhesierten Pferden mit der Thermoverdünnungsmethode im Vergleich zur transösophagealen Doppler-Echokardiographie wurden die Doppler-Messungen mit einem Gerät mit hoher Pulswiederholungsfrequenz (HPRF) und einem Gerät mit kontinuierlichen Ultraschallwellen durchgeführt. Dabei zeigte sich eine bessere Übereinstimmung der Thermoverdünnungsmethode mit der HPRF-Methode als mit der Methode, welche kontinuierliche Ultraschallwellen verwendet (Young *et al.* 1996).

Aus der Geschwindigkeit-Zeit-Kurve können weitere hämodynamische Informationen wie z.B. Anzeichen für einen hohen totalen peripheren Gefässwiderstand und für Hypovolämie bestimmt werden. Weil diese Informationen aber semiquantitativ und ziemlich variabel sind, macht die Betrachtung von Änderungen bei einzelnen Patienten mehr Sinn als zwischen verschiedenen Patienten, da die Variationen bei Messungen zwischen Individuen generell grösser sind, als bei mehrfacher Messung in einem Individuum (Young *et al.* 1995).

Die Hauptvorteile der Herzauswurfbestimmung mittels Doppler-Echokardiographie bestehen darin, dass diese Methode nicht-invasiv ist, dass sie nicht von intrakardialen Shunts beeinflusst wird und dass kein weiteres teures Einwegmaterial benötigt wird.

Der Hauptnachteil der Doppler-Echokardiographie ist die Schwierigkeit den Ultraschallstrahl möglichst parallel zum Blutstrom auszurichten was zu ungenauen und variablen Messungen führen kann. Dieses Problem gewinnt an Bedeutung wenn verschiedene Personen die Messungen durchführen und wird noch verstärkt wenn diese Personen unterschiedlich grosse Erfahrungen in der Echokardiographie haben. Die Schwierigkeit eine möglichst parallele Ausrichtung des Ultraschallstrahls zum Blutstrom zu erreichen ist abhängig vom Herzfenster des Patienten. Für die korrekte und zuverlässige Messung des Herzauswurfs mit Doppler-Echokardiographie wird viel Fachwissen und Übung benötigt (Lefrant *et al.* 1998). Die Investitionskosten für das Doppler-Gerät sind zwar hoch, aber die Unterhaltskosten sind relativ niedrig und das Gerät kann auch für andere kardiovaskuläre Untersuchungen gebraucht werden. Ein

Teil der Pferde toleriert die Einführung und den Verbleib der Sonde im Ösophagus bei Bewusstsein nicht, weshalb die transösophagale Technik kaum für die Anwendung am stehenden Pferd oder am Pferd in Bewegung adaptiert werden wird. Für die Messung des Herzauswurfs mittels Doppler-Echokardiographie ist kein invasiver Zugang zum Blutgefässsystem erforderlich, aber für die quantitative Bestimmung von weiteren hämodynamischen Parametern wie z.B. Blutdruck oder Blutgasanalyse wird dennoch ein Zugang zum Blutgefässsystem benötigt.

4.3.3 Bioimpedanz

Transthorakale elektrische Bioimpedanz wurde als total nicht-invasive Technik für die Herzauswurfbestimmung entwickelt. Blut hat im Vergleich zu festem Gewebe und Luft eine relativ hohe Leitfähigkeit. Da der arterielle Blutfluss pulsatil ist, resultiert in den grossen Arterien im Thorax eine Änderung der Impedanz. Die Grösse dieser Impedanzänderung entspricht der fließenden Blutmenge im Thorax und somit dem Herzauswurf (Kubicek *et al.* 1974). Es wird ein homogenes elektrisches Feld erzeugt, indem Elektroden einen kleinen hochfrequenten Wechselstrom auf den Thorax abgeben. Messelektroden, die beim Menschen am Genick und am Brustkorb platziert werden, messen die Leitfähigkeit des Gewebes.

Der Vorteil dieser Methode ist die nicht-invasive Messung, der Nachteil die sehr unterschiedlichen Resultate von Studien über die Genauigkeit der Messungen des Herzauswurfs. Manche Studien beim Menschen kommen zum Schluss, dass die Bioimpedanz eine klinisch brauchbare und ausreichend genaue Methode darstellt (Mattar *et al.* 1986; Shoemaker *et al.* 1998; Tibballs 1989), andere zeigen eine klinisch ungenügende Brauchbarkeit und Genauigkeit (Critchley *et al.* 1996; Doering *et al.* 1995; Hirschl *et al.* 2000; Marik *et al.* 1997; Weil 1997). Verbesserungen in der Formel nach Kubicek führten teilweise zu besseren Resultaten (Bernstein 1986a, b). Neuere Studien die als Grundprinzip die Bioimpedanz zur Berechnung des Herzauswurfs beim Menschen verwenden, haben die Messtechniken entsprechend abgeändert und sind zum Schluss gekommen, dass die Genauigkeit für den klinischen Gebrauch genügt (Cotter *et al.* 2004; Schmidt *et al.* 2005). Möglicherweise führen weitere Entwicklungen noch zu einer verbesserten Genauigkeit und Verlässlichkeit. Messungen bei Hunden zeigten auch unterschiedliche Resultate (Spinale *et al.* 1988; Tremper *et al.* 1986; Weber *et al.* 1986).

Bis jetzt existieren unseres Wissens keine Studien zur Bestimmung des Herzauswurfs mittels Bioimpedanz beim Pferd. Es ist unwahrscheinlich, dass Bioimpedanz-

geräte mit dem für Menschen entwickelten Algorithmus je eine für Pferde ausreichende Genauigkeit erreichen werden und es ist auch kaum vorstellbar, dass für Pferde ein eigener Algorithmus inklusive Bioimpedanzgerät entwickelt werden wird.

4.3.4 Indikatorverdünnungsmethoden

Ist die Anfangsdosis eines Indikators vor der Verdünnung und seine Konzentration nach der Verdünnung bekannt, kann daraus das Volumen der Substanz in welcher der Indikator verdünnt wurde berechnet werden. Voraussetzung ist eine ideale Durchmischung von Indikator und der Lösungssubstanz. Analog dazu kann eine Flussmenge pro Zeit berechnet werden. Ein Indikator mit bekannter Konzentration und bekannter konstanter Flussmenge pro Zeit wird in eine konstant fließende Flüssigkeit geleitet und die Indikatorkonzentration in dieser Flüssigkeit bestimmt. Das Verhältnis der beiden Konzentrationen ist gleich dem Verhältnis der beiden Flussmengen pro Zeit. Dieses Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode wurde erstmals im 19. Jahrhundert für die Bestimmung des Herzauswurfs angewendet (Stewart 1897). Praktischer ist es, den Indikator als Bolus zuzugeben und die Konzentration-Zeit-Kurve zu bestimmen, wenn der verdünnte Indikator flussabwärts an einem Messpunkt vorbei fließt. Die Herzauswurfbestimmung mit der Indikatorinjektion als Bolus wurde erstmals zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben (Henriques 1913) und später weiterentwickelt (Hamilton *et al.* 1932; White 1947). Die Methode der Herzauswurfmessung mittels Indikator als Bolus beruht auf der Injektion einer bekannten Menge Indikator mit bekannter Konzentration in den Herzzufluss (Vene) und der Messung der Indikatorkonzentration im Herzausfluss (Arterie) über die Zeit. Durch Integration der Indikatorkonzentration über die Zeit während der Indikator die Messstelle passiert, erhält man die Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve. Das Konzentration-Zeit-Integral kann als Summe von Elementen angesehen werden. Wird jedes Element während einer genügend kurzen Zeit betrachtet, sind Blutfluss und Markerkonzentration für die einzelnen Elemente konstant. Multipliziert man für ein Element die Markerkonzentration mit Blutfluss und Zeit, erhält man die Indikatormenge des Elements. Die Summe der Indikatormengen aller Elemente sollte also gleich der als Bolus applizierten Indikatormenge sein. Ist der Blutfluss während der Kurvenzeitdauer konstant, kann er einfach als applizierte Indikatormenge dividiert durch das Konzentration-Zeit-Integral berechnet werden. Der Blutfluss pro Zeiteinheit ist gleich dem Herzauswurf pro Zeiteinheit (\dot{CO}):

$$\dot{CO} = \frac{\text{Indikatormenge}}{\int \text{Indikatorkonzentration (t)} \cdot dt}$$

Diese Gleichung basiert auf der Annahme, dass der Indikator sofort ins Blutgefäßsystem gelangt, was in der praktischen Anwendung eine zügige Injektion als Bolus bedeutet. Erfolgt die Injektion zu langsam, kann dies zu Fehlern und somit zu unbrauchbaren Messungen führen. Weitere Annahmen sind die vollständige homogene Durchmischung des Indikators mit dem Blut und kein Indikatorverlust zwischen Zufluss und Messstelle. Aus diesen Gründen können Messungenauigkeiten bei intrakardialen Shunts auftreten. Es wurden verschiedene Gleichungen entwickelt um die links-rechts Shunts mathematisch zu quantifizieren und somit genaue Messungen zu erhalten (Morady *et al.* 1983; Victorica and Gessner 1975). Messungen bei Patienten mit rechts-links Shunts werden fast immer ungenau, weil hier keine genügende Durchmischung von Indikator und Blut vor dem Passieren des Shunts erfolgt. Bidirektionale Shunts können auch mathematisch quantifiziert werden, allerdings mit geringerer Genauigkeit als links-rechts Shunts (Cutler *et al.* 1979). Bei Versuchstieren und in der Humanmedizin wurden diverse Indikatoren für die Herzauswurfmessung verwendet. Bei Pferden wurden bis jetzt Indocyanin-Grün, Thermoverdünnung, elektrische Impedanzverdünnung und Lithiumverdünnung angewendet.

4.3.4.1 Indocyanin-Grün

Eine Methode der Herzauswurfmessung nach dem Prinzip der Indikatorverdünnung ist die Applikation und Messung von Indocyanin-Grün. Dieser Farbstoff ist einfach zu applizieren, nicht toxisch, gut und rasch mit Blut mischbar, diffundiert nicht in andere Gewebe, wird gut in der Leber metabolisiert und ist messbar. Nach der zentralvenösen Injektion von Indocyanin-Grün wird eine arterielle Blutprobe genommen und mit einem Photodensitometer analysiert. Indocyanin-Grün in Blut absorbiert Licht bei 805 Nanometer maximal. Weil die Absorptionskurve keine scharf begrenzte Spitze aufweist, muss das Photodensitometer für jeden Patienten neu geeicht werden. Die Indocyanin-Grün-Konzentration der Blutproben des jeweiligen Patienten ist bekannt. Diese zeitaufwendige Kalibrierung ist wegen ihrer Notwendigkeit und der unscharf begrenzten Absorption potentiell anfällig auf Fehler. Weitere Nachteile der Methode mit Indocyanin-Grün sind die relativ grosse benötigte Blutmenge, der hohe Preis des Farbstoffes und die vorübergehend grün verfärbten Schleimhäute durch die Akkumu-

lation bei mehrfachen Messungen. Beim Menschen besteht zusätzlich das Potential für Hypersensibilitätsreaktionen auf den Farbstoff (Benya *et al.* 1989). Früher wurde Indocyanin-Grün für die Herzauswurfmessung bei Pferden verwendet (Bergsten 1974) und auch in neuerer Zeit wird sie noch experimentell für die Validation von anderen Techniken zur Herzauswurfbestimmung verwendet (Mizuno *et al.* 1994).

Um die arterielle Blutentnahme bei der Messung zu umgehen wurde eine Modifikation der bestehenden Methode entwickelt (Aoyagi and Miyasaka 1990; Iijima *et al.* 1997). Photodioden messen die Konzentration von Indocyanin-Grün über oberflächlichen Kapillaren analog zur Messung von sauerstoffgesättigtem Hämoglobin bei der Pulsoxymetrie. In Studien beim Menschen wurden teilweise ungenügende Übereinstimmungen mit der Thermoverdünnungsmethode gefunden (Bremer *et al.* 2002; Imai *et al.* 1997; Imai *et al.* 1998). Eine Modifikation mit drei Wellenlängen für die Erfassung von Indocyanin-Grün über oberflächlichen Kapillaren wurde bei Ferkeln evaluiert und als hoffnungsvoller Ansatz für die Herzauswurfbestimmung bei kritisch kranken Neugeborenen und Kindern postuliert (Taguchi *et al.* 2004). Weitere Studien und Entwicklungen sind nötig um festzustellen, ob diese neue Methode auch beim Pferd angewendet werden kann.

4.3.4.2 Thermoverdünnung

Die Thermoverdünnung ist die zurzeit am meisten verwendete Methode zur Herzauswurfbestimmung beim Menschen. Als Indikator verwendet man bei dieser Methode ein Flüssigkeits-Bolus, der sich von der Bluttemperatur unterscheidet. Die Änderung der Bluttemperatur wird durch einen beim Herzausfluss positionierten Thermistor gemessen. Ein Thermistor (von engl. thermal resistor) ist ein wärmeempfindlicher elektrischer Widerstand, dessen spezifischer Widerstand sich unter dem Einfluss der Temperatur ändert und der somit als sensibler Temperaturfühler verwendet werden kann. Die Methode der Thermoverdünnung wurde bei Hunden entwickelt und geprüft (Fegler 1954) und später beim Menschen eingeführt (Branthwaite and Bradley 1968) und weiterentwickelt (Ganz *et al.* 1971). Thermoverdünnung wurde vielfach für Forschungszwecke bei adulten Pferden (Blissitt *et al.* 1997; Dunlop *et al.* 1991; Linton *et al.* 2000b; Mizuno *et al.* 1994; Muir *et al.* 1976; Young *et al.* 1996) und bei Fohlen (Corley *et al.* 2002) angewendet, aber bis jetzt wurde sie unseres Wissens noch nicht in der klinischen Anwendung eingesetzt.

Obwohl es verschiedene Variationen in der Anwendung der Thermoverdünnungsmethode gibt, wird die Technik mit rechtsseitigem Herzkatheter beim Pferd am häufigs-

ten angewendet. Ein spezieller Katheter mit einem Thermistor an der Spitze wird über einen venösen Zugang (beim Pferd über die externe Jugularvene) durch das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie eingeführt. Wird das distale Ende des Katheters an einen Druckwandler angeschlossen, kann über die Blutdruckdaten die korrekte Platzierung des Katheters in der Pulmonalarterie überprüft werden (Daily and Schroeder 1994). Je nach Spezies kann durch einen aufblasbaren Ballon an der Katheterspitze der Katheter einfacher vom rechten Herzventrikel in die Pulmonalvene eingeführt und damit eine Reizung oder Verletzung der Ventrikelwand durch die Katheterspitze verhindert werden. Die korrekte Platzierung des Katheters ist manchmal ziemlich anspruchsvoll und zeitintensiv, jedoch scheint die Verwendung eines Ballonkatheters beim Pferd für die korrekte Platzierung des Katheters nicht hilfreich zu sein.

Die Katheter die für diese Anwendung beim Menschen konzipiert wurden, sind normalerweise auch für Fohlen brauchbar, während bei adulten Pferden aufgrund ihrer Grösse ein anderer Katheter verwendet werden muss. Als Indikatorlösung dient normalerweise Dextrose 5% oder NaCl 0.9%. Diese Lösung wird auf ca. 4°C gekühlt, bei Fohlen hat sie Raumtemperatur. Der Indikator wird in die Vena cava oder in das rechte Atrium injiziert und wenn der kalte Bolus das distale Ende des Katheters in der Pulmonalarterie passiert, wird die Temperaturänderung des Blutes durch den Thermistor registriert. Der Herzauswurf pro Zeiteinheit (\dot{CO}) kann über das Integral der Temperaturänderung über die Zeit mit der Gleichung nach Stewart-Hamilton berechnet werden:

$$\dot{CO} = \frac{V_I \cdot (T_B - T_I)}{\int T(t) \cdot dt} \cdot \frac{C_I \cdot S_I}{C_B \cdot S_B} \cdot K$$

In obiger Formel bezieht sich die Tiefstellung des "I" auf das Injektat und die Tiefstellung des "B" auf das Blut.

$\int T(t) \cdot dt$ = Temperaturänderung-Zeit-Integral

V = Injektionsvolumen in Millilitern

T = Temperatur in Grad Celsius

C = spezifische Wärme

S = spezifisches Gewicht

K = Umrechnungskonstante

In modernen Geräten werden das Temperaturänderung-Zeit-Integral und der Herzauswurf mit dem Computer und der entsprechenden Software berechnet.

Der Vorteil der Thermoverdünnung ist, dass beliebig viele Messungen problemlos durchgeführt werden können, da der verwendete Indikator (Kälte) nicht akkumuliert und die bei jeder Messung applizierte kleine Flüssigkeitsmenge beim Pferd kein Problem darstellt. Durch die Verwendung eines arteriellen Pulmonalkatheters können der Blutdruck in der Pulmonalarterie und der gemischt-venöse Blutsauerstoffgehalt bestimmt werden, was hilfreich bei der Patientenbeurteilung sein kann. Der Hauptgrund, weshalb die Thermoverdünnung beim Pferd nicht klinisch eingesetzt wird, ist die Invasivität und die Kosten des Pulmonalkatheters. Ein weiteres Problem ist die unzureichende Genauigkeit, was durch geeignete Massnahmen wie die Verwendung eines automatischen Injektors und möglichst kurze Manipulation der Injektionsspritze verbessert werden kann. Eine Studie untersuchte die Fehlerquellen der Thermoverdünnung bei Menschen (Nishikawa and Dohi 1993). Durch Manipulationen an der Injektionsspritze resultiert eine Erwärmung, wodurch die effektive Temperatur des Injektates von der in den Computer für die Berechnung der Stewart-Hamilton-Gleichung eingegeben Temperatur abweichen kann (Nadeau and Noble 1986). Durch die Verwendung von Systemen, welche die Temperatur des Injektates während der Applikation messen, kann dieses Problem umgangen werden und durch Wägung der Injektionsspritze vor und nach der Applikation kann das verwendete Volumen exakter bestimmt werden. Zum Standardprotokoll für die Herzauswurfbestimmung mit Thermoverdünnung gehört die mehrfache Wiederholung jeder Messung mit Bestimmung des Mittelwertes als beste Annäherung an den wahren Wert. Änderungen in der Bluttemperatur während der Messung, z.B. während der Arbeit, können weitere Ursachen für Ungenauigkeiten sein.

Wie schon beim Prinzip nach Fick erwähnt, ist die Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters mit Risiken verbunden. Bei neun adulten Pferden bei welchen mehrfache Messungen mit einem Pulmonalarterienkatheter über einen Zeitraum von fünf bis sechs Stunden gemacht wurden, stellte man fibrinöse endotheliale Läsionen im rechten Herzvorhof, im rechten Herzventrikel oder in der Pulmonalarterie fest (Schlipf *et al.* 1994) und ein Pferd hatte einen einzelnen Thrombus in der Pulmonalarterie. Besonders bei anästhesierten Pferden kann der Kontakt des Katheters mit der Herzventrikelwand lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien auslösen. In der Human-

medizin sind Komplikationen mit Pulmonalarterienkathetern bekannt (Elliott *et al.* 1979). Neuere Studien welche die Probleme mit Pulmonalarterienkathetern untersuchten, fanden entweder keine erhöhten mit dem Katheter in Zusammenhang stehenden Komplikationen (Murdoch *et al.* 2000; Polanczyk *et al.* 2001) oder aber eine erhöhte Mortalität (Connors *et al.* 1996).

Bei einer Variation der Thermoverdünnung wird anstelle von Kälte Hitze als Indikator verwendet. Eine Heizschleife proximal am Katheter produziert Wärmeimpulse, die von einem an der Katheterspitze platzierten Thermistor erfasst werden (Yelderman *et al.* 1992a; Yelderman *et al.* 1992b). Über die applizierte Wärmemenge kann der Herzauswurf berechnet werden. Die Vorteile dieser Methode gegenüber der konventionellen Thermoverdünnungsmethode mit Kältebolus bestehen darin, dass keine Flüssigkeit injiziert werden muss und dass sehr häufige Herzauswurfbestimmungen möglich sind. Beim Menschen wurde bei Herzauswürfen von über 10 Litern pro Minute eine schlechte Übereinstimmung dieser Technik mit der konventionellen Thermoverdünnungsmethode mit Kältebolus festgestellt (Zollner *et al.* 1999). Für den Einsatz beim Pferd müsste der für die Anwendung beim Menschen konzipierte Katheter weiterentwickelt werden, da die Heizschleife nicht korrekt platziert wäre und somit falsche Messresultate resultieren würden.

Eine weitere Modifikation wurde ursprünglich bei der Entwicklung der Thermoverdünnung beschrieben (Fegler 1954). Es handelt sich um die "transpulmonale" Thermoverdünnung, die keinen Pulmonalkatheter benötigt. Bei dieser Methode wird der Indikator vor dem rechten Atrium injiziert und anschliessend mit einem Thermistor, der via Femoralarterie in die Aorta eingeführt wurde oder in einer grossen Arterie lokalisiert ist, registriert. Die Übereinstimmung dieser Methode mit konventioneller Thermoverdünnung mit Pulmonalkatheter ist generell gut (McLuckie *et al.* 1996; Sakka *et al.* 1999).

4.3.4.3 Elektrische Impedanzverdünnung

Eine weitere Variation der Herzauswurfbestimmung mit Indikatorverdünnungsmethoden ist die elektrische Impedanzverdünnung. Durch Applikation eines Indikators in den Herzzufluss und arterieller Registrierung durch Impedanzelektroden kann der Herzauswurf ähnlich wie bei der Thermoverdünnungsmethode bestimmt werden. In einer Studie bei Pferden lieferte die elektrische Impedanzverdünnung gute Resultate und könnte das Potential für die klinische Verwendung haben (Wilkins *et al.* 2005).

4.3.4.4 Lithiumverdünnung

Die Lithiumverdünnung wurde entwickelt, um die Katheterisierung des Herzens und der Pulmonalvene zu vermeiden und trotzdem eine genaue, sichere und einfache Herzauswurfbestimmung durchführen zu können (Linton *et al.* 1997; Linton *et al.* 1993). Diese Methode basiert auf der Indikatorverdünnungsmethode mit Lithium als Indikator.

Eine kleine Menge Lithiumchlorid (ca. 2 bis 3 mmol für adulte Pferde und 0.3 bis 0.75 mmol für Fohlen) wird über einen zentralvenösen Katheter injiziert. Die resultierende Verdünnung, welche durch die Verteilung des Lithiumchlorids im Körperblutplasma entsteht, wird von einem Lithiumsensor aufgezeichnet. Für die Erfassung der Verdünnung des Lithiumchlorids wird arterielles Blut mit einer Peristaltikpumpe durch eine Messeinheit mit einem Lithiumsensor geleitet. Mit der applizierten Lithiumdosis und dem Integral der Lithiumkonzentration über die Zeit kann der Herzauswurf berechnet werden:

$$\text{CO (l} \cdot \text{min}^{-1}) = \frac{\text{Lithiumdosis (mmol)} \cdot 60}{\int \text{Lithiumkonzentration (t)} \cdot dt \text{ (mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s)} \cdot (1 - \text{Hämatokrit})}$$

Das Integral der Lithiumkonzentration über die Zeit entspricht der Fläche unter der Kurve und wird mit einer auf lognormaler Analysis basierenden Methode berechnet (Linton *et al.* 1993). Der Korrekturfaktor (1 - Hämatokrit) ist nötig, weil sich das Lithium nur im Blutplasma verteilt.

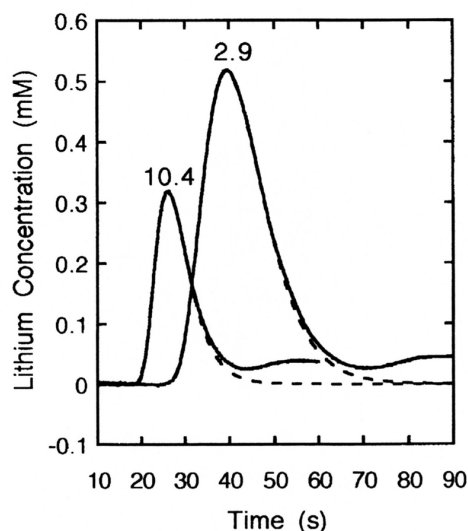


Abb. 2: Lithiumverdünnungskurven (aus: *The LiDCO System, Users Manual, Version 3.4.2*)

Für die beiden in Abb. 2 dargestellten Kurven erfolgte die Lithiuminjektion zum Zeitpunkt Null. Die kleinere Kurve entspricht einem CO von $10.4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, die grössere einem CO von $2.9 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Die stärkere Verdünnung resultiert in der kleineren Kurve und dem grösseren CO. Die gestrichelten Linien entsprechen dem weiteren Verlauf der ursprünglichen Kurven (Interpolation), wenn das Lithium nicht über den Kreislauf rezirkulieren und als erneute Kurve erscheinen würde. Die Kurven mit dem gestrichelten Anteil werden als primäre Kurven bezeichnet. Die zweiten Kurven (ausgezogene Linien über den gestrichelten), welche den Verlauf des rezirkulierenden Lithiums zeigen, werden als sekundäre Kurven bezeichnet. Für die Berechnung des Herzauswurfs wird die Fläche unter der primären Kurve verwendet.

In Studien wurde eine gute Übereinstimmung von Lithiumverdünnung mit Thermo-verdünnung bei adulten Pferden (Linton *et al.* 2000b) und bei Fohlen (Corley *et al.* 2002) gefunden. Die Toxizität von Lithiumchlorid beim Pferd wurde in einer Studie untersucht (Hatfield *et al.* 2001). Dabei wurde sechs Pferden 60 mmol Lithiumchlorid (Menge für ca. 20 bis 30 Messungen) innerhalb einer Stunde injiziert. Während der untersuchten Periode wurden keine signifikanten Unterschiede zum Zustand vor der Lithiumapplikation in den gemessenen hämatologischen oder biochemischen Variablen, der gastrointestinalen Motilität, dem EKG oder dem Verhalten der Pferde festgestellt. Drei der sechs Pferde hatten lediglich einen erhöhten Harnfluss während der ersten acht Stunden nach den Lithiuminjektionen.

Der Hauptvorteil der Lithiumverdünnung liegt darin, dass diese Methode relativ wenig invasiv ist, da nur ein peripherer arterieller und ein zentralvenöser Katheter gebraucht werden. Weiter scheint sie sehr genau zu sein, wie Studien an Schweinen zeigten (Kurita *et al.* 1999; Kurita *et al.* 1997). Der Vergleich von Lithiumverdünnung (zentralvenöse Bolusinjektion) und konventioneller Thermo-verdünnung mit der invasiven elektromagnetischen Flussmessung als Referenzmethode, zeigte eine bessere Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Lithiumverdünnung. Die elektromagnetische Flussmessung erlaubt die Bestimmung des Blutflusses aus dem linken Ventrikel direkt an der Aorta, ist aber wegen ihrer Invasivität nur für Forschungszwecke einsetzbar. Die Lithiumverdünnung mit Injektion in eine periphere Vene ergab eine gleich gute Korrelation mit der elektromagnetischen Flussmessung wie die Thermo-verdünnung (Kurita *et al.* 1999). Die Genauigkeit der Herzauswurfmessungen bei Injektion des Lithiums in eine periphere Vene wurde bei Menschen (Garcia-Rodriguez *et al.* 2002; Jonas *et al.* 1999) und Hunden (Mason *et al.* 2002) mit der Genauigkeit der

zentralvenösen Applikation verglichen. Alle Studien kamen zum Schluss, dass auch die periphere Lithiuminjektion genügend genau ist. Unseres Wissens wurden bis jetzt noch keine Studien über die periphere Lithiuminjektion beim Pferd durchgeführt. Dies ist beim Pferd jedoch von geringer Bedeutung, da vor jeder Anästhesie standardmässig ein Jugularvenenkatheter gesteckt wird. Weitere Vorteile der Thermoverdünnung liegen im relativ geringen Injektionsvolumen, was eine manuelle Injektion erlaubt und in der geringeren technischen Komplexität als die Thermoverdünnung oder die Methode nach Fick.

Die Nachteile der Lithiumverdünnung sind der Blutenzug, die potentielle Beschränkung der Anzahl Messungen wegen der Akkumulation des Lithiums und die Ungenauigkeit bei intrakardialen Shunts. Der Blutverlust von etwa 5 bis 10 Millilitern pro Messung, welcher durch den arteriellen Blutentzug für die Bestimmung der Lithiumkonzentration entsteht, ist zwar gering, sollte aber bei einer hohen Anzahl Herzauswurfmessungen am gleichen Individuum in Betracht gezogen werden, v.a. wenn es sich um sehr kleine Tiere handelt. Beim erwachsenen Pferd ist der Blutentzug aufgrund der sehr kleinen Volumina jedoch ohne Bedeutung. Durch die Lithiumakkumulation kann die Messgenauigkeit bei einer hohen Anzahl Messungen abnehmen. Wie bei allen Indikatorverdünnungsmethoden führen intrakardiale Shunts zu Messfehlern und werden eventuell von der Computersoftware nicht akzeptiert (Linton *et al.* 2000a). Bei Pferden ist die Herzauswurfbestimmung mittels Lithiumverdünnung sicher, genau, einfach durchzuführen und relativ wenig invasiv. Aus diesen Gründen wird sie immer öfter sowohl in Forschung als auch in der Klinik angewendet.

4.3.4.4.1 Das LiDCO™-System (LiDCO)

Da in dieser Studie mit dem LiDCO™-System gearbeitet wurde, werden weitere Details zu diesem System erläutert. LiDCO ist ein Akronym von Lithium Dilution Cardiac Output¹. Die Informationen und Abbildungen über das LiDCO™-System stammen aus der Bedienungsanleitung².

¹ LiDCO Ltd., 16 Orsman Road, London, N1 5QJ, England

² The LiDCO System, Users Manual, Version 3.4.2

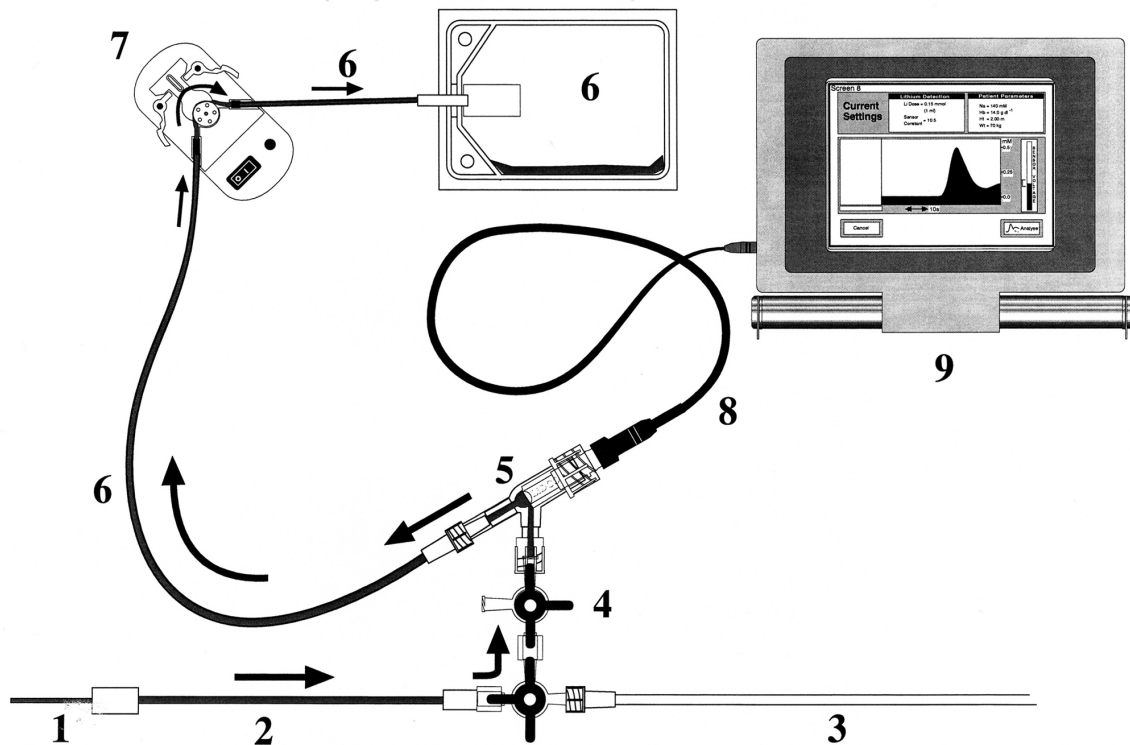


Abb. 3: Übersicht über das Blutsammel- und Messsystem des LiDCO

- 1 Arterieller Katheter
- 2 Kurzer Verbindungsschlauch
- 3 Verbindungsschlauch für die Spülung und zum externen Druckwandler
- 4 3-Weg-Hahn (2 Stück)
- 5 LiDCO-Messeinheit
- 6 Einweg-Beutel aus PVC für Blut aus Messeinheit mit Verbindungsschlauch
- 7 Peristaltikpumpe (Durchflussregulator)
- 8 Verbindungskabel Monitor-Sensor
- 9 LiDCO-Monitor

Das Herzstück der Messeinheit besteht aus einer Lithium-selektiven Elektrode (Widerstand > 10 Megaohm) in einer Durchflusszelle und ist für den Einmalgebrauch (12 Stunden) konzipiert. Die Sterilisation der Messelektrode erfolgt mit Gammastrahlung. Das arterielle Blut gelangt mit Hilfe einer batteriebetriebenen (9 Volt) Peristaltikpumpe, welche den Blutfluss auf etwa 4.5 ml pro Minute reguliert (Durchflussregulator), über einen 3-Weg-Hahn in die Messeinheit. Die Durchflusszelle besteht aus Polycar-

bonat und ist mit einem exzentrischen Einlass versehen, damit das Blut hinter der Elektrodenspitze einströmt und somit eine Wirbelbildung verhindert wird. Die Lithium-selektive Elektrode besteht aus Polyurethan und besitzt ein zentrales Lumen. Die Elektrode ist mit einem Referenzgel gefüllt, das für eine konstante Ionen-Umgebung sorgt und als Stütze für die im Blut eingetauchte Membran dient. Die Membran besteht aus Polyvinylchlorid (PVC) und enthält ein Lithium-Ionophor, welches sie für Lithiumionen selektiv durchlässig macht. Der Sensor ist auf der Innen- und Aussen-seite mit einer Silber-/Silberchloridschicht überzogen. Durch die Inbetriebnahme der Messeinheit wird der Docht mit heparinisierter NaCl-Lösung getränkt und erstellt so die elektrische Leitfähigkeit zwischen dem Blut in der Nähe der Elektrodenspitze und der Silberchloridschicht auf der Referenzelektrode. Diese Anordnung gewährleistet eine konstante Stabilität der Spannung der Referenzelektrode, weil sie dadurch genug weit vom Blut in der Durchflusszelle entfernt ist um einen signifikanten Temperatureffekt zu bewirken.

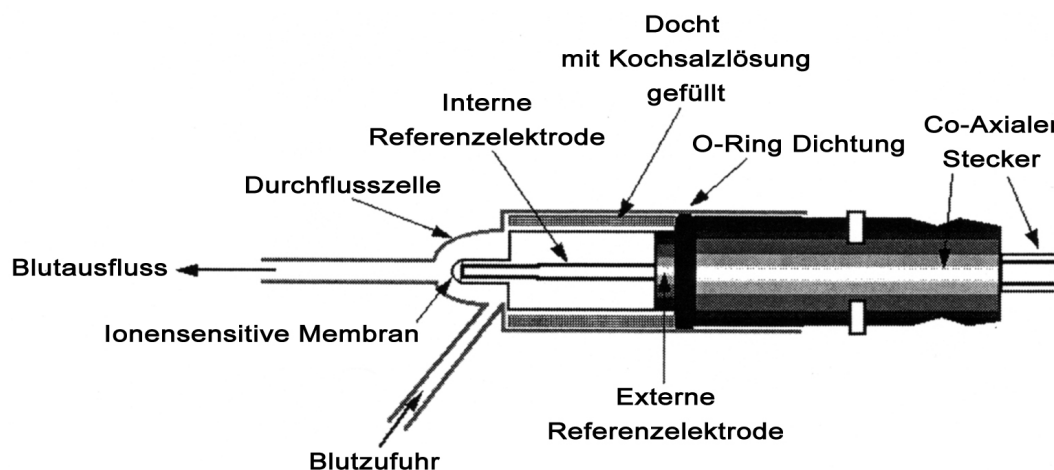


Abb. 4: LiDCO-Messeinheit im Schnitt

Die Spannung an der Membran steht über die Nernst-Gleichung in Beziehung zur Plasmakonzentration der Lithiumionen. Für Lithiumionen (Li^+) ist die Selektivität der Membran nur wenig höher als für Natriumionen (Na^+). Aus diesem Grund wird in Abwesenheit von Li^+ im Plasma die Basisspannung durch das Na^+ bestimmt und es muss eine Korrektur für die Natriumkonzentration $[\text{Na}^+]$ im Plasma gemacht werden. Die Spannung wird verstärkt, gemessen, digitalisiert, analysiert und in die Lithiumkonzentration $[\text{Li}^+]$ in Millimol pro Liter ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} = \text{mM}$) umgerechnet.

4.3.5 Pulskonturanalyse

Bei der Pulskonturanalyse wird der Herzauswurf über die arterielle Blutdruckkurve berechnet, was eine kontinuierliche Herzauswurfbestimmung erlaubt. Die ersten Beschreibungen und Analysen der arteriellen Druckkurve erfolgten um 1900 herum (Erlanger and Hooker 1904; Frank 1899). Die Elastizität und Kapazität der Aorta wurde mit dem so genannten "Windkesselmodell" beschrieben. Otto Frank trug durch seine Arbeiten (Frank 1930) wesentlich zur Entwicklung dieser Messmethode bei, aber erst die Fortschritte in der Computertechnologie führten um 1970 zu einer Wiederaufnahme dieses Prinzips (Kouchoukos *et al.* 1970). Durch weitere Entwicklung entstand ein nichtlineares Modell mit drei Elementen, welches den totalen peripheren Widerstand, die Windkesselcompliance des arteriellen Systems und die Impedanz der proximalen Aorta einbezieht und die dynamischen Bedingungen berücksichtigt (Wesseling *et al.* 1993). Das Integral der arteriellen Blutdruckkurve während der Zeitdauer der Systole ergibt die Fläche unter der Kurve, welche für die Berechnung des Herzauswurfs benötigt wird.

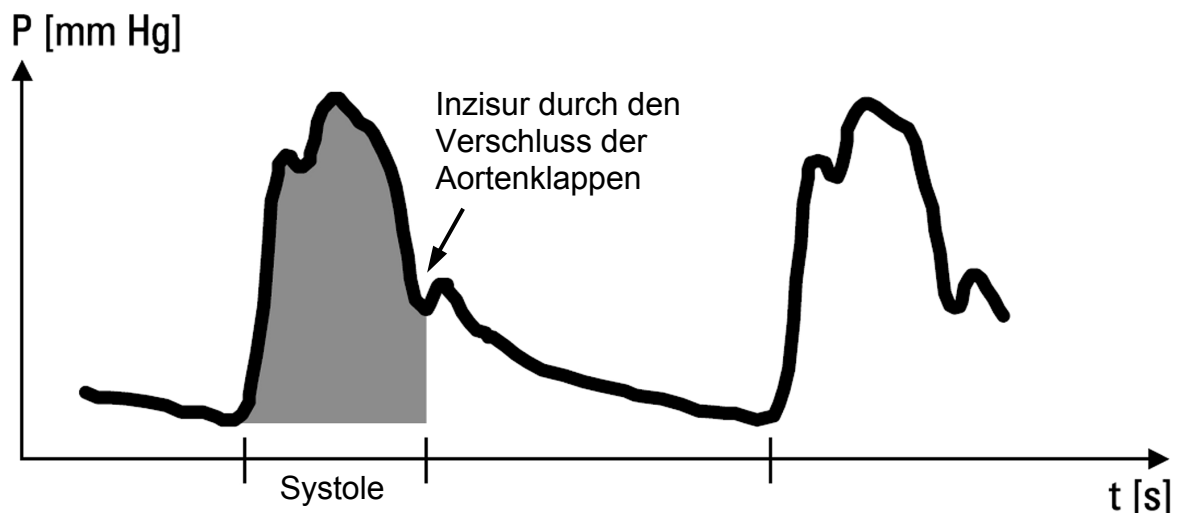


Abb. 5: Fläche unter der arteriellen Blutdruckkurve während der Systole

Der Beginn der Systole wird durch den steilen Anstieg der arteriellen Blutdruckkurve angezeigt und endet mit dem Verschluss der Aortenklappen, was durch die Inzisur in der Kurve markiert wird. Blutfluss nach dem Aortenklappenverschluss kommt durch die Elastizität der Arterien zustande. Alter, Geschlecht und Körpergröße beeinflussen die Elastizität der Arterien (McVeigh *et al.* 1999; Winer *et al.* 2001).

Folgende generelle Formel wird für die Berechnung des Herzauswurfs pro Zeiteinheit (\dot{CO}) mit Pulsconturanalyse verwendet:

$$\dot{CO} = \text{Kalibrierungsfaktor} \cdot \text{Herzfrequenz} \cdot \text{nominales Herzschlagvolumen}$$

Das nominale Herzschlagvolumen ist über einen individuellen Kalibrierungsfaktor proportional zum effektiven Schlagvolumen. Um diesen Kalibrierungsfaktor zu ermitteln muss die Pulsconturanalyse mit einem anderen System zur Bestimmung des Herzauswurfs (z.B. Thermoverdünnung oder Lithiumverdünnung) kalibriert werden.

Im Detail sieht die generelle Formel je nach Algorithmus z.B. wie folgt aus (Goedje *et al.* 2002):

$$\dot{CO} = \text{Kalibrierungsfaktor} \cdot \text{Herzfrequenz} \cdot \int_{\text{Systole}} \left(\frac{P(t)}{TPW} + C(P) \cdot \frac{dP}{dt} \right) \cdot dt$$

$P(t)$ = arterieller Blutdruck in Abhängigkeit der Zeit

TPW = totaler peripherer Widerstand

$C(P)$ = Compliance in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck

dP = Änderung des arteriellen Blutdrucks

dt = Änderung der Zeit

$\frac{P(t)}{TPW}$ beschreibt die Fläche der arteriellen Druckkurve

$\frac{dP}{dt}$ beschreibt die Form der arteriellen Blutdruckkurve

Nach der Kalibrierung liefert die Pulsconturanalyse kontinuierliche Herzauswurfdaten. Spätestens alle acht Stunden oder bei einer grundlegenden Änderung des Zustandes des Patienten wird eine erneute Kalibrierung empfohlen (Goedje *et al.* 2001). Obwohl während hämodynamischer Instabilität, besonders bei Änderung des totalen peripheren Widerstands, von Ungenauigkeiten bei der Herzauswurfmessung mit der Pulsconturanalyse berichtet wurde (Roedig *et al.* 1999), scheinen Methoden die einen verbesserten oder anderen Algorithmus verwenden auch unter diesen Be-

dingungen verlässlich und genau zu sein (Goedje *et al.* 2001; Linton and Linton 2001). Allerdings können auch bei neueren Algorithmen unter rasch ändernden Bedingungen Ungenauigkeiten auftreten (Berberian *et al.* 2005).

Bis jetzt wurde unseres Wissens nur eine Studie über die Pulskonturanalyse bei Pferden durchgeführt, wobei eine gute Übereinstimmung mit der Lithiumverdünnungsmethode festgestellt wurde (Hallowell and Corley 2005).

4.3.5.1 Der PulseCO™ Hemodynamic Monitor (PulseCO)

Da in dieser Studie mit dem PulseCO™ Hemodynamic Monitor gearbeitet wurde, werden Details dazu erläutert. Durch den Blutausswurf aus dem linken Herzventrikel entsteht eine Pulswelle, die durch das arterielle System wandert und in der Peripherie reflektiert wird. In den bisherigen Algorithmen zur Bestimmung des Herzauswurfs mit Pulskonturanalyse wurde diese wandernde Pulswelle nicht berücksichtigt, was zur Entwicklung eines neuen Algorithmus geführt hat, welcher auf der Analyse der ersten harmonischen Welle der arteriellen Blutdruckkurve basiert (Linton and Linton 2001). Der PulseCO arbeitet mit der Analyse der Pulsstärke, einer neuen Variante der Pulskonturanalyse. Diese Methode zur Bestimmung des Herzauswurfs analysiert die gesamte Pulswelle, während bei der herkömmlichen Pulskonturanalyse nur die Systole der arteriellen Druckkurve betrachtet wird. Ein Vorteil des PulseCO liegt darin, dass man beim Menschen nur einen Zugang zur radialen (oder brachialen) Arterie braucht, während man bei anderen Systemen mit Pulskonturanalyse über die Femoralarterie zugehen muss (Pittman *et al.* 2005).

PulseCO ist ein Akronym von Pulse Cardiac Output³. Der PulseCO bestimmt den Herzauswurf über die arterielle Blutdruckkurve. Die notwendige Kalibrierung wird mit dem LiDCO durchgeführt. Die Informationen und Abbildungen über den PulseCO™ Hemodynamic Monitor stammen aus der Bedienungsanleitung⁴.

³ LiDCO Ltd., 16 Orsman Road, London, N1 5QJ, England

⁴ PulseCO™ Hemodynamic Monitor, Users Manual, Version 3

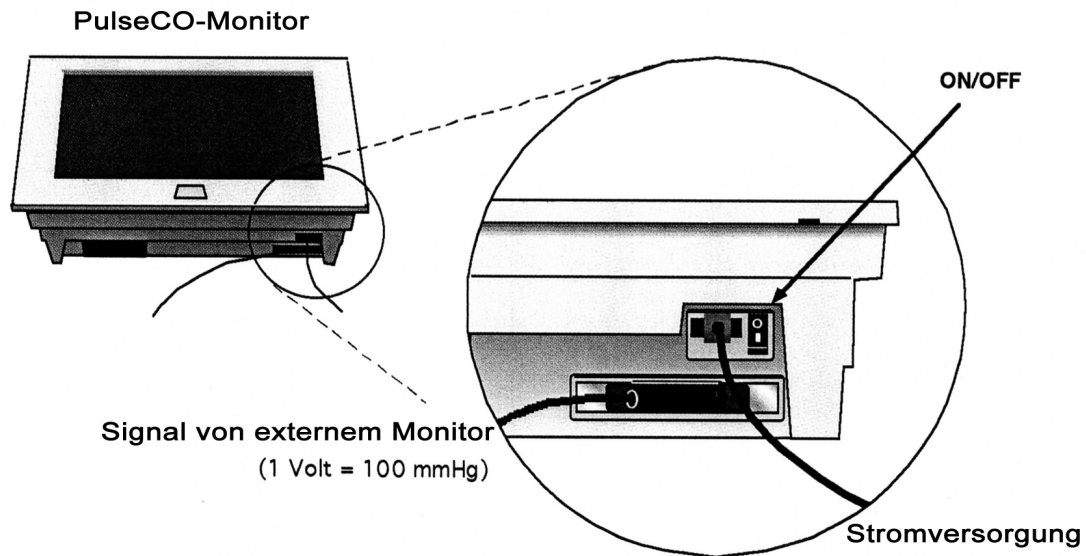


Abb. 6: PulseCO-Monitor mit Anschlüssen

Der PulseCO Autokorrelationsalgorithmus

1.Schritt: Transformation der Blutdruckkurve in eine Volumen-Zeit-Kurve

Wird die Änderung des Blutvolumens im arteriellen System von der maximalen zur minimalen Dilatation bestimmt, erhält man das Blutvolumen, welches aus diesem System fließt. Diese Zeitdauer ist etwas länger als die Diastole. Weil die gesamte Herzzyklusdauer in einem (beinahe) fixen Verhältnis zur Dauer der Diastole steht, kann das Herzschlagvolumen durch eine einfache Multiplikation berechnet werden. Das Verhältnis von der arteriellen Kreislaukapazität zum intravaskulären Blutdruck wird als Compliance ausgedrückt. Die Compliance ist gleich der Änderung der Volumeneinheit (ΔV) dividiert durch die Änderung des Blutdruckes (Δp):

$$\text{Compliance} = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Dieses Verhältnis ist aber nicht konstant. Mit der Veränderung des arteriellen Druckes ändert auch die arterielle Compliance. Eine Versteifung der Gefäßwand bewirkt eine Druck- und Volumenänderung. Eine bestimmte Druckerhöhung ruft bei hohem Druck eine kleinere Vergrößerung des Blutgefäßvolumens hervor als bei niedrigem Druck. Diese nichtlineare, näherungsweise exponentielle Beziehung vari-

iert zwar in der Skalierung, ist aber in ihrer Art bei verschiedenen Individuen sehr ähnlich. Ein Diagramm der Druckkurve kann als Basis für die Berechnung einer kontinuierlichen Volumenkurve verwendet werden. Die arterielle Volumenkurve passt sich so bei jedem Herzzyklus, für den Blutdruckdaten verfügbar sind, der Veränderung der arteriellen Druckkurve an.

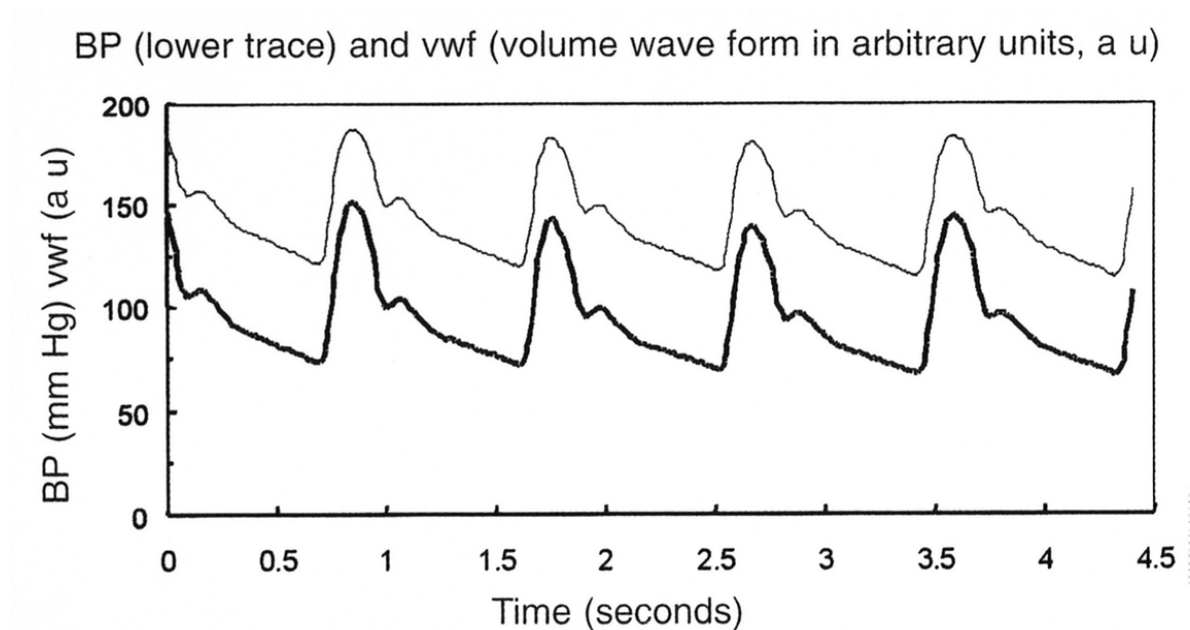


Abb. 7: Transformation der arteriellen Blutdruckkurve in eine Volumen-Zeit-Kurve (aus: PulseCOTM Hemodynamic Monitor, Users Manual, Version 3)

Unten: Arterielle Blutdruckkurve, BP: Blutdruck in mm HG

Oben: Volumen-Zeit-Kurve (vwf), a u: Einheiten (masslos)

2.Schritt: Bestimmung von nominalem Herzschlagvolumen und Zyklusdauer

Um den Herzauswurf (Volumen pro Zeiteinheit) bestimmen zu können, benötigt man das Herzschlagvolumen (oder zumindest einen Wert der proportional dazu ist, was hier als nominales Herzschlagvolumen bezeichnet wird) und die Herzzyklusdauer. Mit der Methode der Autokorrelation erhält man beide Werte.

Nominales Herzschlagvolumen

Als erstes subtrahiert die Software den Mittelwert der erhaltenen arteriellen Volumenkurve von dieser, um die Abweichungen der Kurve von ihrem Mittelwert zu bestimmen. Die neu erhaltene Kurve hat zwar eine andere Form, ist aber periodisch wie eine Sinuskurve und hat wie letztere auch positive und negative Werte. Die un-

tenstehende Grafik zeigt den weiteren Verlauf der nun beschriebenen Prozedur der Autokorrelation anhand einer reinen Sinuskurve. Um die mittlere Abweichung vom Nullwert zu bestimmen, werden alle Werte der Kurve mit sich selber multipliziert (quadriert), was sowohl für die positiven wie auch für die negativen Amplituden der ursprünglichen Sinuskurve positive Werte ergibt. Die Frequenz wird dabei verdoppelt. Der Mittelwert der neuen Kurve ist der Mittelwert der Quadrate der ursprünglichen Sinuskurve, denn die neue Kurve ist ja die quadrierte ursprüngliche Sinuskurve. Die Quadratwurzel dieses Wertes entspricht dem so genannten Effektivwert (Root Mean Square = RMS) und ist ein konstantes Verhältnis der Amplitude der ursprünglichen Kurve. Der Effektivwert der Sinuskurve ist etwa der 0.7-fache Wert der ursprünglichen Amplitude:

$$\text{Sinuskurve: Effektivwert} = \frac{\text{Amplitude}}{\sqrt{2}}$$

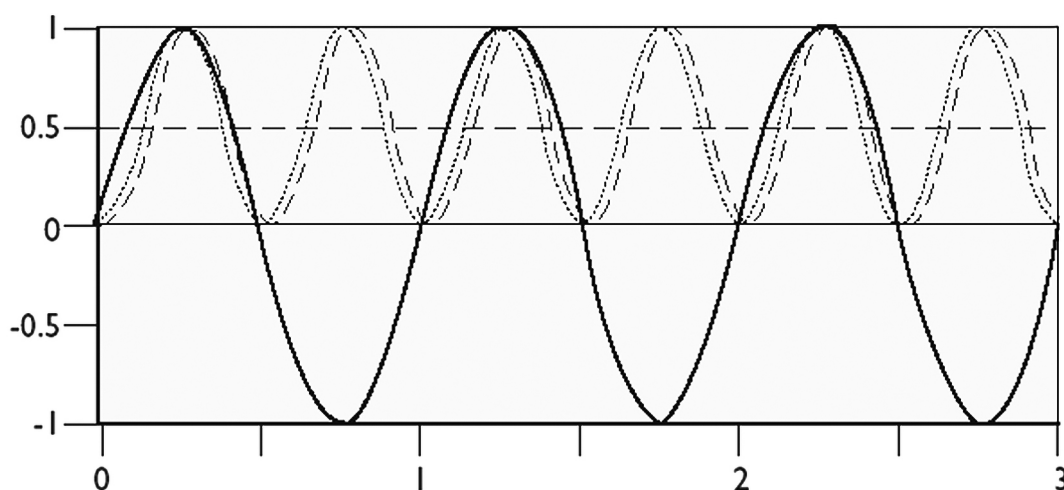


Abb. 8: Autokorrelation am Beispiel einer reinen Sinuskurve (siehe Text)

Bestimmung der Herzzyklusdauer

Durch die schrittweise Verschiebung einer Volumenkurve zur nächsten auf der Zeitachse kann die exakte Herzzyklusdauer bestimmt werden. Kreuzmultiplikation und anschließende Addition ergeben nun positive oder negative Werte für jede Phasenverschiebung. Die Summe für eine bestimmte Verschiebung (Tau-Shift) verkleinert sich, je mehr sich die beiden Kurven gegeneinander verschieben. Mit der maximalen Verschiebung (grösster Abstand) der beiden Kurven erreicht diese Summe der mittleren Quadrate den grössten negativen Wert. Wegen der asymmetrischen Form der

Volumenkurve sind die negativen Werte absolut kleiner als die positiven. Für jede Phasenverschiebung ergibt sich ein bestimmter Wert. Die Summe der mittleren Quadrate erreicht bei Tau-Shift Null (maximale Verstärkung) den grössten und mit der maximalen Verschiebung auf der Zeitachse (maximale Auslöschung), die aber nicht genau in der Periodenhälfte liegt, den kleinsten Wert. Die weitere Verschiebung der Volumenkurven gegeneinander ergibt eine erneute maximale Verstärkung, wenn eine Kurve eine ganze Periode vor der anderen liegt. Der Tau-Shift zwischen zwei positiven Kurvenspitzen im Autokorrelogramm ist gleich der Herzzyklusdauer.

3.Schritt: Kalibrierung des nominalen Herzschlagvolumens

Das nominale Herzschlagvolumen ist proportional zum effektiven Schlagvolumen und die Herzzyklusdauer entspricht exakt der Zeit zwischen zwei Kurvenspitzen im Autokorrelogramm. Mit diesen beiden Grössen kann nun ein nominaler Herzauswurf errechnet werden, welcher in einer linearen Beziehung zum effektiven Herzauswurf steht. Dieser lineare Korrekturfaktor ist patientenspezifisch und wird durch die Eingabe des Herzauswurfs aus einem anderen nicht vom PulseCO abhängigen System (LiDCO) errechnet. Mit dem LiDCO wird also der nominale Herzauswurf des PulseCO kalibriert.

4.4 Gründe für die Bestimmung des Herzauswurfs beim Pferd

Betrachtet man die Beziehung zwischen arteriellem Blutdruck, Herzauswurf und totalem peripheren Widerstand so wird die Bedeutung des Herzauswurfs offensichtlich. Die Messung von Herzauswurf und Blutdruck während der Allgemeinanästhesie ermöglichen eine klinisch relevante Beurteilung der Blutversorgungslage des Organismus und erlauben ein frühzeitiges Eingreifen zur Verhinderung von peri- und postanästhetischen Schäden. Die bei Pferden im Vergleich zu anderen Tierarten geringere Muskeldurchblutung (Weaver *et al.* 1984) kann eine Erklärung für die besondere Empfindlichkeit dieser Spezies auf die postanästhetische Myopathie sein. Überwachung von Herzauswurf und Blutdruck sind wertvolle Hilfsmittel zur Verminderung von anästhetischen Komplikationen und insbesondere der postanästhetische Myopathie beim Pferd. Die grosse Vielfalt der Methoden zur Herzauswurfbestimmung beim Pferd zeigt, dass bis jetzt keine absolut perfekte Methode für alle Situationen existiert und jede Methode ihre Vor- und Nachteile hat. Insbesondere die kontinuierliche Herzauswurfbestimmung ist in der Pferdeanästhesie von grossem Interesse.

4.5 Statistische Methoden zum Vergleich von PulseCO und LiDCO

Um die Korrelation und die Übereinstimmung von zwei Methoden zur Bestimmung des Herzauswurfs vergleichen zu können, werden die lineare Regressionsanalyse und die Methode nach Bland und Altman verwendet.

4.5.1 Lineare Regressionsanalyse

Die lineare Regressionsanalyse wird zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen verwendet. Man will die lineare Gerade darstellen, welche diese Beziehung approximativ erklärt. Die Gerade wird als Regressionsgerade bezeichnet und das Verfahren heisst lineare Regression. Eine lineare Beziehung zwischen den Variablen x und y wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$y = a + b \cdot x$$

Dies ist die Gleichung der Regressionsgerade. Der Achsenabschnitt auf der y -Achse (Nullpunktsordinate) wird durch die Konstante a und die Steigung b der Geraden dargestellt. Das statistische Verfahren bestimmt nun die Regressionskoeffizienten a und b so, dass die quadrierten Abweichungen um die Gerade möglichst klein sind. Das Mass, wie stark die Messwerte um die Regressionsgerade streuen, wird mit dem Korrelationskoeffizienten r angegeben. Der Korrelationskoeffizient wird Null, falls keine Korrelation zwischen den beiden Variablen besteht und er geht gegen den Wert 1, falls praktisch alle Wertepaare auf der Regressionsgeraden liegen.

4.5.2 Methode nach Bland und Altman

Für eine statistische Prüfung der Übereinstimmung von zwei Methoden nur mittels linearer Regressionsanalyse, müsste die Referenzmethode absolut exakt sein. Die beiden Statistiker J. Martin Bland und Douglas G. Altman haben eine Methode entwickelt, mit der sich der Vergleich von zwei Methoden statistisch erfassen lässt, ohne dass man den wahren Wert der Messgrösse exakt kennt (Bland and Altman 1986). Dies ist auch beim Vergleich der Lithiumverdünnungsmethode mit der Pulskonturanalyse der Fall. Beide Systeme bestimmen den Herzauswurf nur indirekt und somit gibt es für die Pulskonturanalyse kein absolut exaktes Referenzverfahren. Es ist also nicht korrekt den Korrelationskoeffizienten als Mass für die Übereinstimmung der beiden Methoden heranzuziehen. Der Korrelationskoeffizient besagt wie stark die

beiden gemessenen Werte gegenseitig in Beziehung stehen, aber er sagt nichts über die effektive Übereinstimmung der Werte aus. Bland und Altman entwickelten ein Verfahren, mit dem man die Übereinstimmung in diesem Fall statistisch ermitteln kann. Auf der x-Achse wird der Mittelwert für alle Messpunktpaare aus jeder Methode zum gleichen Messzeitpunkt als beste Annäherung an den wahren Wert aufgetragen. Auf der y-Achse wird die Differenz von jedem Messpunktpaar aufgetragen. Ein systematischer Fehler (Bias) wird durch die Darstellung des Mittelwertes der Differenz (MD) der beiden Methoden erkennbar und die Präzision wird mit der einfachen Standardabweichung (SD = standard deviation) der Differenzen beschrieben. Sind die Differenzen normal verteilt, liegen 95% zwischen $MD + 1.96 \cdot SD$ und $MD - 1.96 \cdot SD$, welche als Grenzen der Übereinstimmung bezeichnet werden. Der Wert bei $+1.96 \cdot SD$ wird als obere und der Wert bei $-1.96 \cdot SD$ als untere Grenze der Übereinstimmung bezeichnet. Die Methode von Bland und Altman erlaubt die klinisch relevante Übereinstimmung der beiden Messmethoden abzuschätzen.

5. Material und Methoden

5.1 Patientengut

Für diese Studie wurde der Herzauswurf bei 33 Tieren während einer Allgemeinanästhesie gemessen. Von den 33 Tieren waren 27 erwachsene Pferde, zwei Fohlen, ein Pony, ein Maultier und zwei Esel. Insgesamt waren es neun weibliche (27.3%) und 24 männliche (72.7%) Tiere. Die beim Patientengut durchgeführten Operationen waren Arthroskopien, Wundsanierungen, Kastrationen, Entfernung von Sarkoiden, Neurektomien, Entfernung eines Griffelbeins, Entfernung einer Hornsäule und die Korrektur einer Samenstrangfistel. Es waren keine Kolikoperationen darunter.

5.2 Eigentliche Anästhesie

Alle Tiere wurden einer Allgemeinanästhesie unterzogen. Die erwachsenen Tiere erhielten 8 bis 14 Stunden vor der Anästhesie kein Futter, aber sie hatten während dieser Zeit immer freien Zugang zu Wasser. Die Fohlen konnten bis zwei Stunden vor Anästhesiebeginn saugen. Die Prämedikation mit Acepromacin⁵ (0.03 mg·kg⁻¹, i.m.) erfolgte 30 bis 60 Minuten vor der Einleitung der Anästhesie. Antibiotika und ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer (Flunixin⁶ (1 mg·kg⁻¹, i.v.) oder Phenylbutazon⁷ (4 mg·kg⁻¹, i.v.)) wurden zur gleichen Zeit verabreicht. Unmittelbar vor der Einleitung der Anästhesie wurden die Tiere mit Medetomidin⁸ (7 µg·kg⁻¹, i.v.) sediert. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte mit Ketamin⁹ (2.2 mg·kg⁻¹, i.v.) und Diazepam¹⁰ (0.02 mg·kg⁻¹, i.v.). Die endotracheale Intubation erfolgte in Seitenlage. Die Anästhesie wurde mit Isofluran¹¹ oder Halothan¹² gemischt mit Sauerstoff (O₂) und Luft aufrechterhalten. Die Inhalationsanästhetika wurden mit einem Präzisionsverdampfer über ein Atemsystem für Grosstiere¹³ verabreicht. Alle Tiere atmeten spontan, d.h. es musste nie künstlich beatmet werden. Zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks zwischen 70 und 90 mmHg wurde bei Bedarf Dobutamin¹⁴ i.v. gegeben. Zehn

⁵ Prequillan®, Fatro S.p.A., Ozzano Emilia, BO, Italien, Vertrieb: Arovet AG, Zollikon, Schweiz

⁶ Flunixin® ad us. vet., Biokema SA, Crissier, Schweiz

⁷ Butadion® ad us. vet., G. Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz

⁸ Domitor®, Gräub AG, Bern, Schweiz

⁹ Narketan® 10 ad us. vet., Chassot AG, Belp-Bern, Schweiz

¹⁰ Valium® 10mg, Roche Pharma Schweiz AG, Reinach, Schweiz

¹¹ Attane® Isoflurane ad us. vet. Minrad INC., Buffalo, NY, USA

¹² Halocarbon, USA, Vertrieb: Arovet AG, Zollikon, Schweiz

¹³ LAVC-2000, JD Medical distributing Co., Inc., Phoenix, Arizona, USA

¹⁴ Dobutrex®, Eli Lilly (Suisse) S.A., Vernier/Genf, Schweiz

bis 20 Minuten vor Ende der Operation wurde Morphin¹⁵ (0.1 mg·kg⁻¹, i.m.) verabreicht.

5.3 Instrumentierung

Alle Tiere erhielten einen zentralvenösen Katheter¹⁶, der über die Vena jugularis in die Vena cava cranialis eingeführt wurde. Die distale Öffnung des Katheters kam vor dem rechten Atrium zu liegen. Kardiovaskuläre und respiratorische Parameter wurden kontinuierlich mit einem Multiparametermonitor¹⁷ gemessen. Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte invasiv über einen Katheter¹⁸ in der Arteria facialis, verbunden mit einem Druckwandler¹⁹, welcher auf der Höhe des Manubrium sterni positioniert und dort auf Null abgeglichen wurde. Mit einem Drei-Weg-Hahn direkt am Ausgang des arteriellen Katheters konnte das arterielle Blut aus der Arteria facialis während der Messung zum Sensor des LiDCO umgeleitet werden. Der Blutentzug für die Messung mit dem LiDCO erfolgte mit einer Peristaltikpumpe²⁰. Der arterielle Katheter wurde nach jeder Messung mit dem LiDCO mit heparinisierter Kochsalzlösung (0.9 % NaCl) durchgespült um eine Dämpfung der arteriellen Blutdruckkurve durch koaguliertes Blut zu verhindern.

5.4 Messung des Herzauswurfs

Der Herzauswurf in Litern pro Minute wurde jeweils mit dem PulseCO und dem LiDCO gemessen, wobei der PulseCO über den LiDCO kalibriert wurde: Der Zeitpunkt zu welchem der PulseCO mit dem LiDCO abgeglichen wurde, definierte man als Nullpunkt. Nach dem Abgleich wurden während der Operation die Werte der beiden Systeme abgelesen. Damit erhielt man Wertepaare von LiDCO und PulseCO zu bestimmten Zeitpunkten. Da es sich um klinische Bedingungen handelte, wurden die Messungen nicht bei jeder Anästhesie zum exakt gleichen Zeitpunkt nach dem Abgleich durchgeführt. Konnte eine Messung nicht zum gewünschten Zeitpunkt durchgeführt werden, wurde sie so bald wie möglich nachgeholt. Der Richtwert für die erste Messung war 15 Minuten, der Richtwert für die zweite Messung 30 Minuten nach dem Abgleich. Die folgenden Messungen erfolgten im Abstand von je 30 Minuten auf die vorhergehende Messung. Da für den externen Monitor mit Verbindung zum

¹⁵ Morphin HCl 10mg, Sintetica SA, Mendrisio, Schweiz

¹⁶ Cook® Central Venous Catheter 8.5 F x 25cm, Medical Solution GmbH, Steinhausen, Schweiz

¹⁷ Datex-Ohmeda Cardiocap/5, ANANDIC Medical Systems AG, Diessenhofen, Schweiz

¹⁸ Terumo® Surflo IV Catheter 22 G x 25mm, Medical Solution GmbH, Steinhausen, Schweiz

¹⁹ Pressure Transducer DTX/Plus, Becton Dickinson AG, Allschwil, Schweiz

²⁰ Flow Regulator CM 33, LiDCO Ltd., 16 Orsman Road, London, N1 5QJ, England

PulseCO und für die Zuleitung zum Sensor des LiDCO nur ein gemeinsamer arterieller Katheter vorhanden war (klinische Bedingungen), konnten die Daten von LiDCO und PulseCO nicht genau gleichzeitig erfasst werden. Die Messung mit dem PulseCO erfolgte aber so schnell wie möglich nach der Messung mit dem LiDCO, meistens mit einem Abstand von etwa einer Minute.

5.4.1 LiDCO

Für die Bestimmung des Herzauswurfs mit dem LiDCO wurden bei allen Tieren vor der Operation der Natriumgehalt²¹ im Blut und der Hämatokrit gemessen. Da für die Eingabe am Bildschirm des LiDCO der Hämoglobinwert in Gramm pro Deziliter erforderlich ist, wurde der Hämatokrit in Hämoglobin umgerechnet (Hämatokrit multipliziert mit 34 = Hämoglobin in g pro dl)²². Der Herzauswurf mit Lithiumverdünnung wurde mit dem LiDCO™-System²³ bestimmt. Die Injektion des Lithiumchlorids erfolgt als Bolus über den zentralvenösen Katheter. Das Injektat für die Anwendung beim humanen Patienten ist eine isotone Lithiumchloridlösung mit der Konzentration 150 mmol·l⁻¹ (= mM), was einer Konzentration von 0.15 mmol·ml⁻¹ entspricht. Um eine optimale Kurvenspitze zu erhalten, sollte die Lithiumkonzentration bei der Messung zwischen 0.2 und 0.8 mM betragen. Die Lithiumkonzentrationskurve kann visuell auf dem Bildschirm des LiDCO überprüft werden. Die dafür erforderliche Injektionsdosis hängt vom Blut- bzw. Plasmavolumen des Patienten ab. Da Pferde eine grössere Körpermasse und somit auch ein grösseres Blutvolumen als Menschen haben, sind auch entsprechend grössere Mengen an Lithiumchlorid nötig um die optimale Konzentration zu erreichen. Damit das Injektionsvolumen nicht zu gross gewählt werden musste, wurde zehnfach höher konzentriertes Lithiumchlorid mit einer Konzentration von 1.5 mmol·ml⁻¹ verwendet. Die Lösung wurde von der Apotheke des St. Thomas Hospitals in London hergestellt. Einem Pferd mit 550 kg Körpergewicht wurde z.B. eine Lithiumchloriddosis von 2.25 mmol injiziert, was einer Dosis von 0.004 mmol pro kg Körpergewicht entspricht. Falls dies nicht zu einer optimalen Kurvenspitze zwischen 0.2 und 0.8 mM führte, wurde die Dosis für die folgende Messung entsprechend verändert.

²¹ VetLyte®, Provet AG, Lyssach, Schweiz

²² The LiDCO System, Users Manual, Version 3.4.2

²³ LiDCO Ltd., 16 Orsman Road, London, N1 5QJ, England

Der LiDCO wurde für die Anwendung beim Menschen entwickelt. Auf dem Monitor kann ein Herzauswurf von 0 bis $99 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ dargestellt werden²⁴. Pferde haben aufgrund ihrer grösseren Körpermasse einen deutlich höheren Herzauswurf als Menschen. Die grosse Spannweite der Darstellung auf dem Monitor des LiDCO erlaubt aber auch die Messung von Herzauswürfen bei Pferden (Linton *et al.* 2000b).

5.4.2 PulseCO

In dieser Studie wurde der PulseCOTM Hemodynamic Monitor über das LiDCOTM-System kalibriert. Direkt während der Messung mit dem LiDCO konnten, aufgrund des gemeinsamen arteriellen Katheters, keine Daten mit dem Multiparametermonitor und dem daran angeschlossenen PulseCO erfasst werden. Die arterielle Blutdruckkurve wurde über ein Datenkabel vom Multiparametermonitor auf den PulseCO übertragen. Die vom PulseCO aufgezeichneten Daten können mit einer ZIP 100 Diskette²⁵ als Excel-Datei²⁶ gespeichert und zur Auswertung auf einen Computer übertragen werden.

Der PulseCO und die zugehörige Software wurden für die Anwendung beim Menschen entwickelt. Mit dem PulseCO kann ein Herzauswurf von 0 bis $30 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ auf dem Monitor dargestellt werden und auch die Kalibrierung mit dem LiDCO kann nur in diesem Bereich erfolgen²⁷. Diese Spannweite ist für viele Pferde auch in Allgemeinanästhesie zu gering und der PulseCO könnte somit häufig nicht kalibriert werden. Laut Hersteller kann aber bei der Eichung des PulseCO der Herzauswurf als Bruchteil des effektiven Wertes eingegeben werden, da dieser Faktor linear ist. Der am Monitor abgelesene Herzauswurf muss wieder mit dem gleichen Faktor multipliziert werden, durch den er bei der Kalibrierung dividiert worden ist. In dieser Studie wurde, falls aufgrund des Wertes der Messung mit dem LiDCO erforderlich, mit einem Divisionsfaktor von zwei gearbeitet.

²⁴ The LiDCO System, Users Manual, Version 3.4.2

²⁵ Iomega International S.A., Petit Lancy/Genf, Schweiz

²⁶ Office, Microsoft Schweiz GmbH, Wallisellen, Schweiz

²⁷ PulseCOTM Hemodynamic Monitor, Users Manual, Version 3

5.5 Statistische Analyse

Die Statistik wurde mit StatView Version 5.0²⁸ und einer Demoversion von MedCalc Version 8.1.1²⁹ berechnet.

Die Korrelation von PulseCO und LiDCO wurde mit linearer Regressionsanalyse, die Übereinstimmung mit der Methode nach Bland und Altman analysiert. Die Messdaten von PulseCO und LiDCO wurden zuerst auf Normalität geprüft. Dabei wurden die Messdaten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test mit den aus den Messdaten berechneten theoretisch idealen Normalwerten verglichen. Zur Beurteilung der Abweichungen über die Zeit der Messungen wurden die Differenz der Werte von LiDCO und PulseCO und ein aus den Daten berechneter Abweichungskoeffizient auf der Zeitachse aufgetragen und mit Regressionsanalyse analysiert.

Signifikante Unterschiede wurden bei einem p-Wert von < 0.05 angenommen.

²⁸ SAS Institute Inc., Cary, NC, USA

²⁹ MedCalc Software, Mariakerke, Belgien

6. Ergebnisse

6.1 Beschreibung des Patientengutes

Die Daten von 28 (84.8%) der 33 Tiere konnten in die statistische Auswertung einbezogen werden. Bei fünf erwachsenen Tieren (15.2%) funktionierte der PulseCO nicht. Unter den 28 Tieren waren 22 Pferde, zwei Fohlen, ein Pony, ein Maultier und zwei Esel. Insgesamt waren es sieben weibliche (25%) und 21 männliche (75%) Tiere. Das Körpergewicht variierte zwischen 60 und 660 kg (Mittelwert 488.0 kg), das Alter der Tiere lag zwischen zwei Wochen und 17 Jahren (Mittelwert 8.2 Jahre). Alle Tiere erholten sich gut von der Anästhesie und es wurden keine Nebeneffekte im Zusammenhang mit der Applikation von Lithiumchlorid festgestellt.

6.2 Herzindex und Abweichungskoeffizient

Der Herzindex (CI) ist im Gegensatz zum Herzauswurf (CO) ein vom Körpergewicht unabhängiger Wert. Mit dem Herzindex kann der Herzauswurf pro Kilogramm Körpergewicht angegeben werden und erlaubt somit den direkten Vergleich von Tieren unterschiedlicher Grösse.

$$CI \text{ (ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) = \frac{CO \text{ (l} \cdot \text{min}^{-1})}{\text{Körpergewicht (kg)}} \cdot 1000$$

Für die Beurteilung der Abweichungen der beiden Methoden über die Zeit wurde ein Abweichungskoeffizient (AK_n) der Herzindexwerte berechnet. Der AK_n wird berechnet indem man jeweils die Differenz der beiden Werte (Δ_n) zu einem Zeitpunkt durch den Mittelwert aller Herzindexwerte von LiDCO und PulseCO (m) dividiert.

$$AK_n (\%) = \frac{\Delta_n}{m} \cdot 100\%$$

6.3 Messwerte

Die Messungen der 28 in die statistische Auswertung einbezogenen Tiere ergaben total 61 Messpaare. Die Messzeitpunkte nach dem Abgleich lagen zwischen 6 min und 116 min (Mittelwert 42.1 min).

Der Natriumgehalt im Blut lag zwischen 134 und 146 mmol/l (Mittelwert 142.9 mmol/l), das Hämoglobin zwischen 6.8 und 14.6 g/dl (Mittelwert 11.1 g/dl).

LiDCO

Die Werte des Herzauswurfs variierten beim LiDCO zwischen $9.0 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ und $64.1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Mittelwert $26.44 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$), der Herzindex lag zwischen $20.93 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und $173.33 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Mittelwert $55.49 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

PulseCO

Die Werte des Herzauswurfs lagen beim PulseCO zwischen $8.6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ und $59.8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (Mittelwert $25.69 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$), der Herzindex variierte zwischen $20.00 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und $171.67 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Mittelwert $54.20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

6.4 Normalverteilung

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Ein p-Wert < 0.05 ist signifikant, d.h. bei einem p-Wert < 0.05 wird eine Normalverteilung der Daten abgelehnt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für die gemessenen Werte des LiDCO einen p-Wert von 0.896. Der p-Wert ist somit nicht signifikant und die Normalverteilung der Daten wird angenommen. Die Messwerte des LiDCO sind also normal verteilt. Die beiden nachstehenden Abbildungen zeigen dies grafisch.

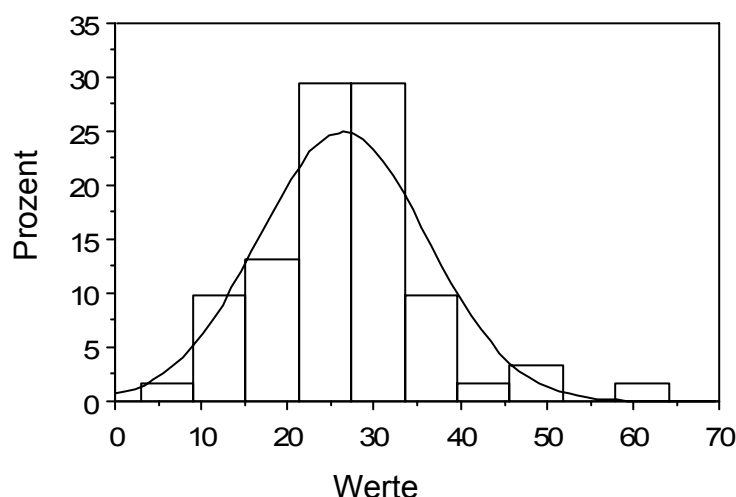


Abb. 9: Histogramm LiDCO mit Normalverteilungskurve, Messwerte

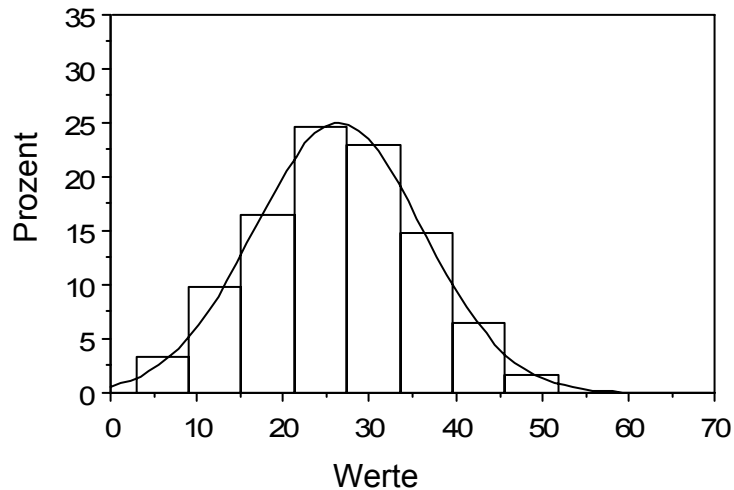


Abb. 10: Histogramm LiDCO mit Normalverteilungskurve, theoretisch ideale Normalwerte (berechnet)

Die Überprüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für die gemessenen Werte des PulseCO einen p-Wert von 0.700. Der p-Wert ist somit nicht signifikant und die Normalverteilung der Daten wird angenommen. Die Messwerte des PulseCO sind also auch normal verteilt. Die beiden nachstehenden Abbildungen zeigen dies wiederum grafisch.

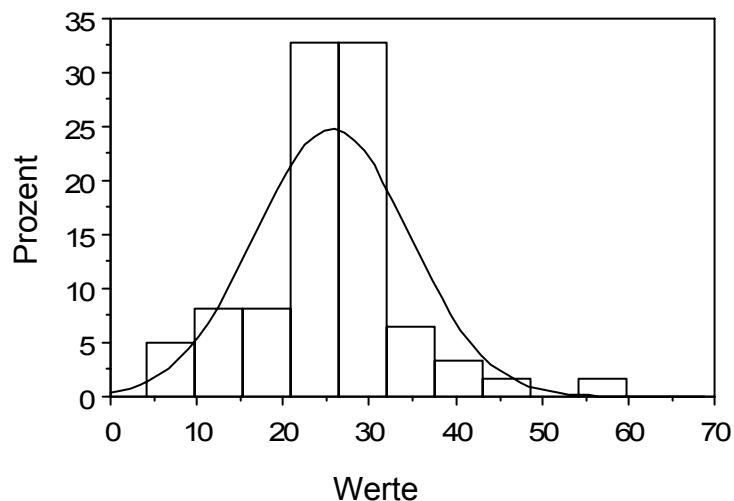


Abb. 11: Histogramm PulseCO mit Normalverteilungskurve, Messwerte

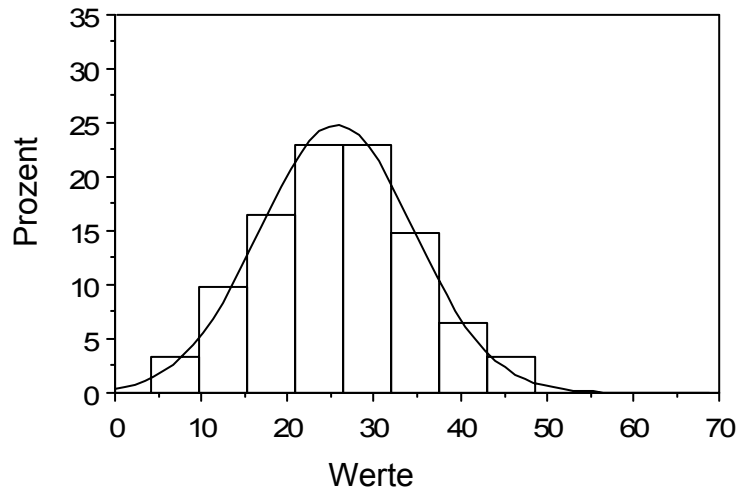


Abb. 12: Histogramm PulseCO mit Normalverteilungskurve, theoretisch ideale Normalwerte (berechnet)

6.5 Lineare Regressionsanalyse

Die lineare Regressionsanalyse wurde für die Werte des LiDCO und des PulseCO jeweils für den Herzauswurf (CO) und den Herzindex (CI) durchgeführt.

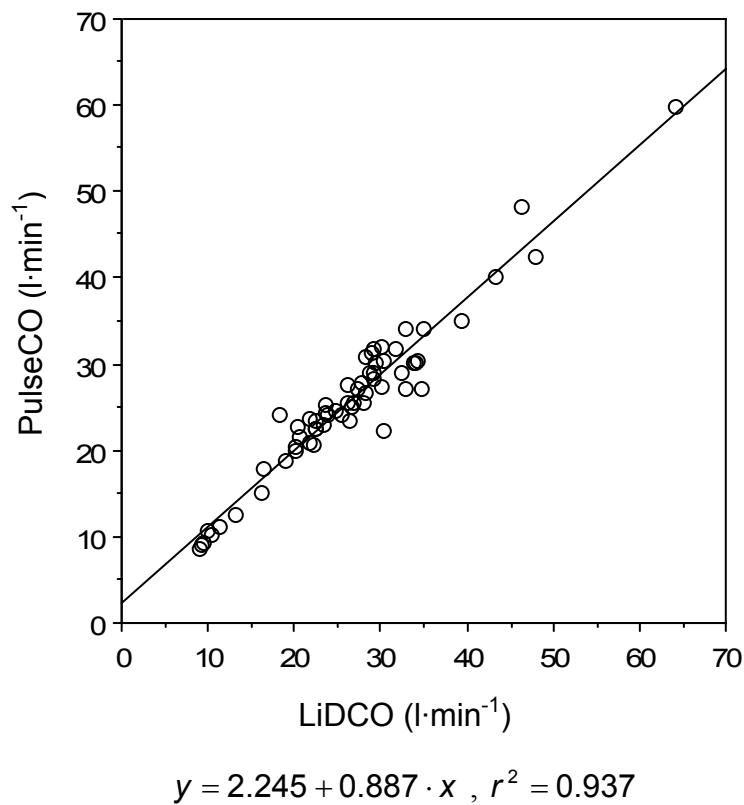


Abb. 13: Regressionsgrafik CO von LiDCO und PulseCO

Die lineare Regressionsanalyse für den Herzauswurf ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = 0.968$ (95%-Vertrauensintervall zwischen 0.947 und 0.981) und ein Bestimmtheitsmass von $r^2 = 0.937$. Diese Werte zeigen, dass eine starke Korrelation der beiden Methoden besteht. Die Regressionsgeradengleichung heisst also $\text{LiDCO} = 2.245 + 0.887 \cdot \text{PulseCO}$. Für den y-Achsenabschnitt erhält man $a = 2.245$ (95%-Vertrauensintervall zwischen 0.565 und 3.926) und für die Steigung $b = 0.887$ (95%-Vertrauensintervall zwischen 0.827 und 0.946). Für a ist der p-Wert 0.010 und für b ist er < 0.001 . Ein p-Wert < 0.05 ist signifikant, also sind der Regressionskoeffizient und die Konstante signifikant verschieden von Null.

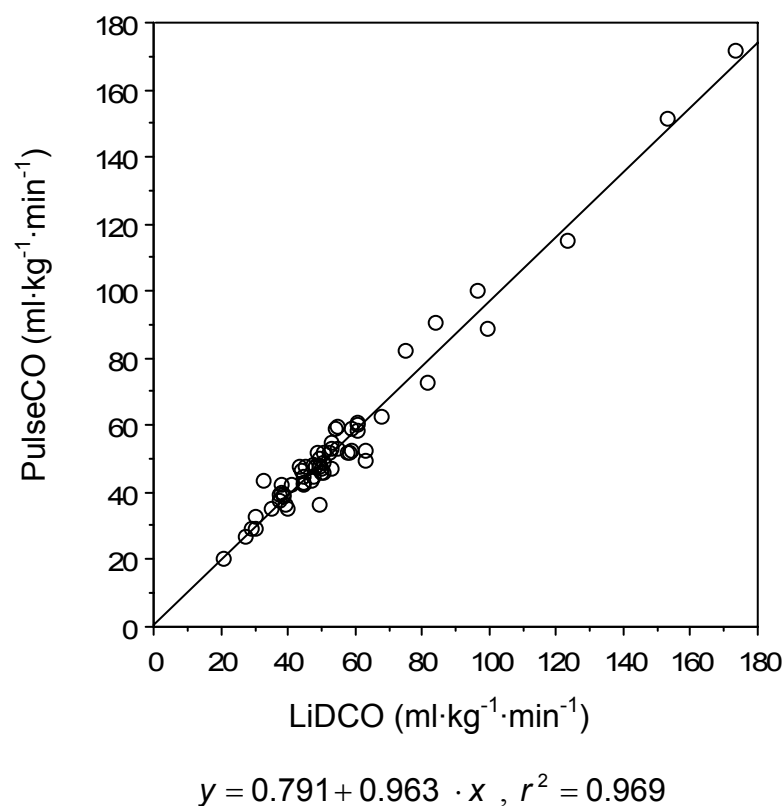


Abb. 14: Regressionsgrafik CI von LiDCO und PulseCO

Die lineare Regressionsanalyse für den Herzindex ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = 0.984$ (95%-Vertrauensintervall zwischen 0.974 und 0.991) und ein Bestimmtheitsmass von $r^2 = 0.969$. Diese Werte zeigen abermals, dass eine starke Korrelation der beiden Methoden besteht. Die Regressionsgeradengleichung heisst also $\text{LiDCO} = 0.791 + 0.963 \cdot \text{PulseCO}$. Für den y-Achsenabschnitt erhält man $a = 0.963$ (95%-Vertrauensintervall zwischen 0.918 und 1.007) und für die Steigung $b = 0.791$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -1.961 und 3.543). Für a ist der p-Wert 0.567 und

für b ist $p < 0.001$. Wiederum ist ein p -Wert < 0.05 signifikant, also ist diesmal a nicht signifikant und b signifikant verschieden von Null.

6.6 Analyse nach Bland und Altman

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der beiden Messmethoden wurde eine Bland-Altman-Analyse für die Werte von LiDCO und PulseCO jeweils für den Herz auswurf (CO) und den Herzindex (CI) durchgeführt. Auf der x-Achse wird der Mittelwert für alle Messpunktpaare von LiDCO und PulseCO zum gleichen Messzeitpunkt aufgetragen. Auf der y-Achse wird die Differenz jedes Messpunktpaares von LiDCO und PulseCO als Wert und in der folgenden Darstellung als Prozente des jeweiligen Mittelwertes aufgetragen.

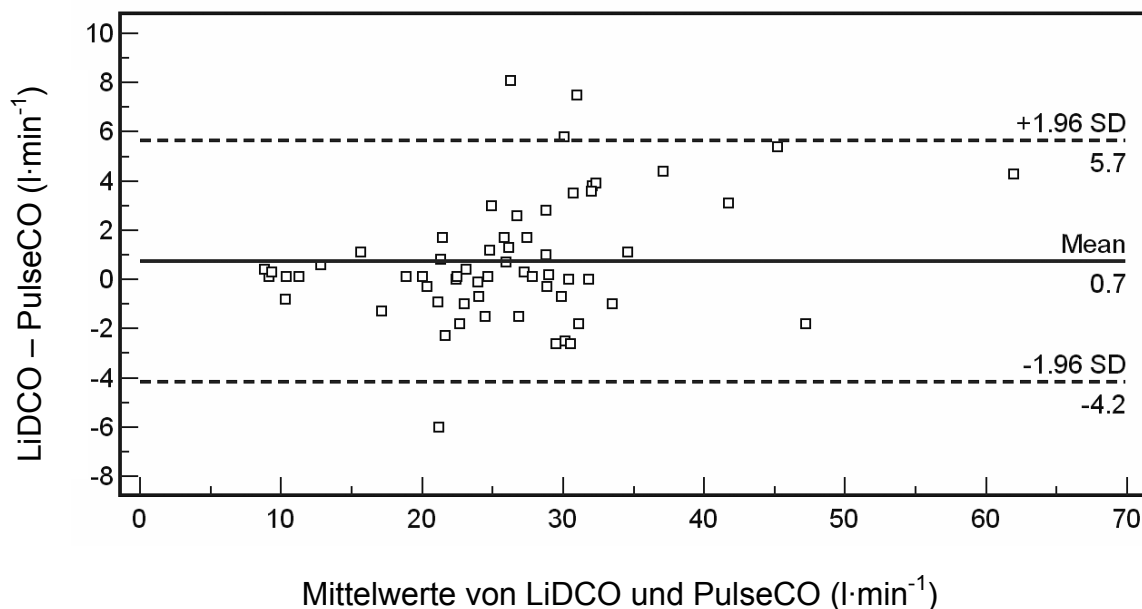


Abb. 15: Bland-Altman-Analyse CO von LiDCO und PulseCO

95% (alle Werte zwischen MD (= Mean) $\pm 1.96 \cdot SD$) der Differenzen des CO von LiDCO und PulseCO liegen zwischen $+5.65 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ und $-4.16 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Die obere Grenze der Übereinstimmung liegt bei $+5.65 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, die untere bei $-4.16 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Der Mittelwert der Differenz (Mean) beträgt $+0.75 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, bei einer Standardabweichung (SD) von $\pm 2.50 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Die Messwerte des LiDCO liegen im Mittel also $0.75 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ über jenen des PulseCO.

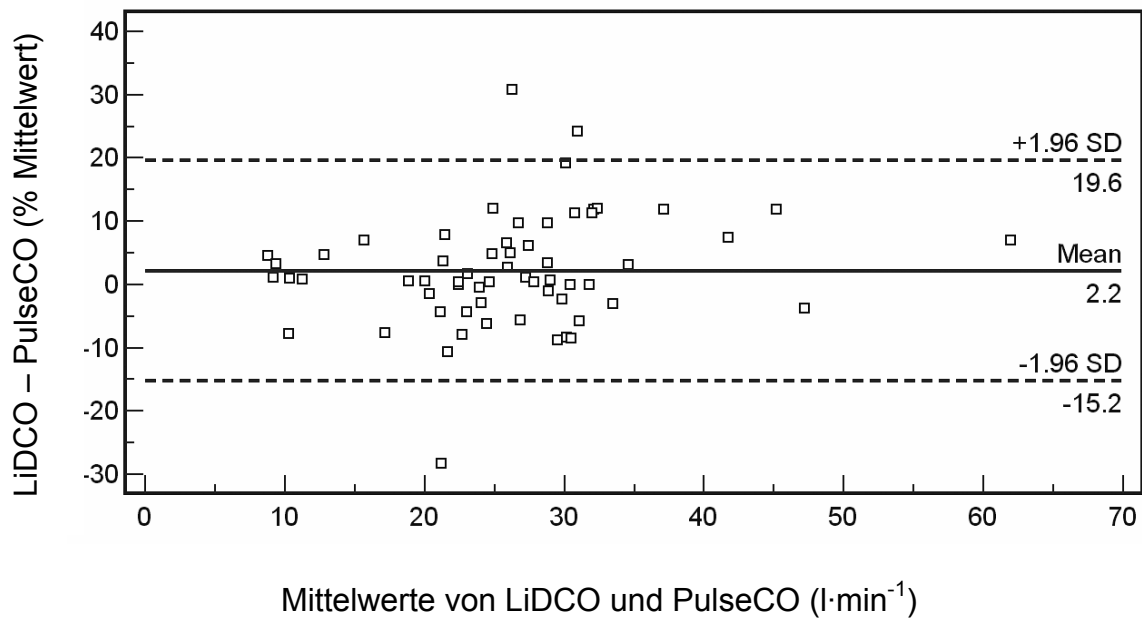


Abb. 16: Bland-Altman-Analyse CO von LiDCO und PulseCO in Prozent Mittelwerte

95% der Differenzen des CO von LiDCO und PulseCO liegen zwischen +19.6% und -15.2%. Die obere Grenze der Übereinstimmung befindet sich bei +19.6%, die untere bei -15.2%. Der Mittelwert der Differenz beträgt +2.2% bei einer Standardabweichung von $\pm 8.9\%$. Die Messwerte des LiDCO liegen im Mittel also um 2.2% über jenen des PulseCO.

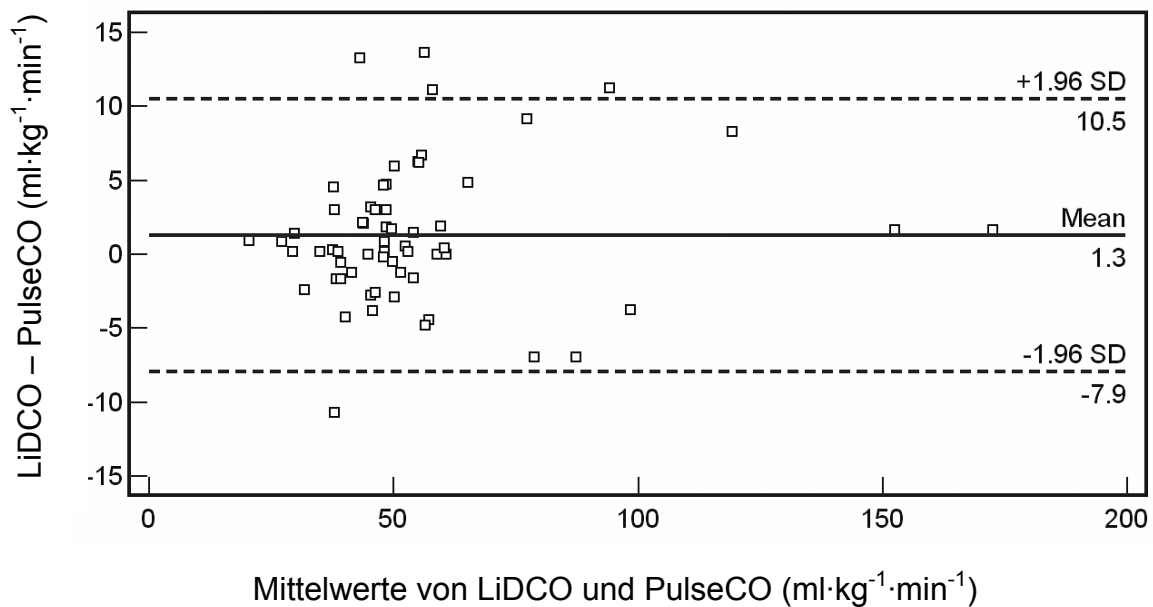


Abb. 17: Bland-Altman-Analyse CI von LiDCO und PulseCO

Die Grenzen der Übereinstimmung des CI liegen bei $+10.48 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (obere) und bei $-7.90 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (untere). Der Mittelwert der Differenz ist $+1.29 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ bei einer Standardabweichung von $\pm 4.69 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Die Messwerte des LiDCO liegen im Mittel also um $1.29 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ über jenen des PulseCO.

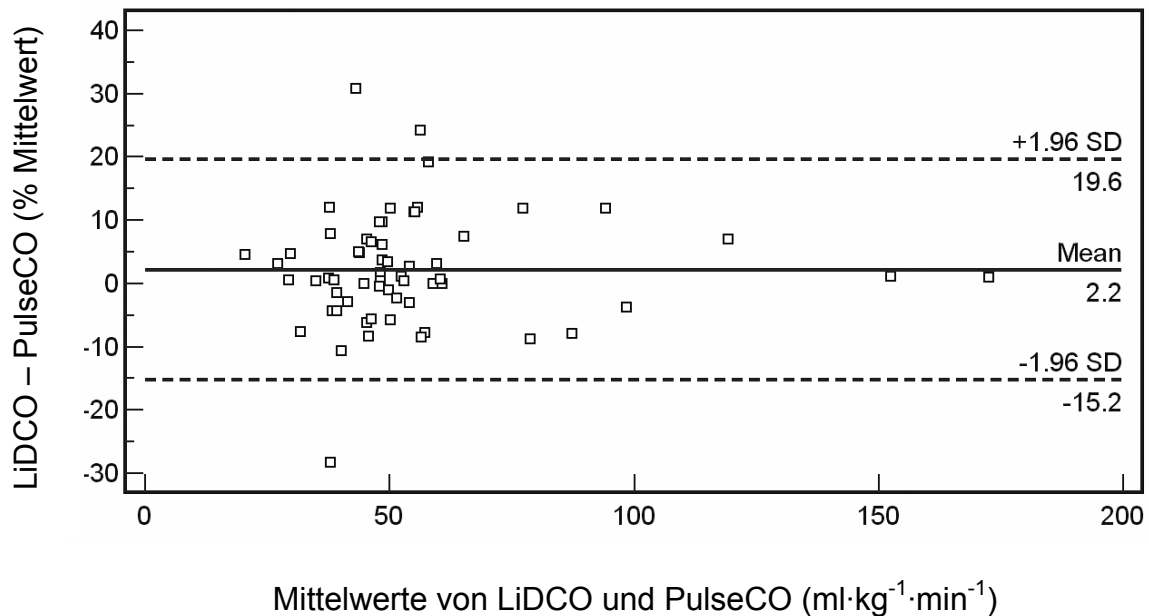


Abb. 18: Bland-Altman-Analyse CI von LiDCO und PulseCO in Prozent Mittelwerte

Die Bland-Altman-Analyse des CI ergibt die gleichen Prozentwerte wie beim CO. Die obere Grenze der Übereinstimmung befindet sich bei +19.6%, die untere bei -15.2%. Der Mittelwert der Differenz ist +2.2% bei einer Standardabweichung von $\pm 8.9\%$.

6.7 Abweichung über die Zeit

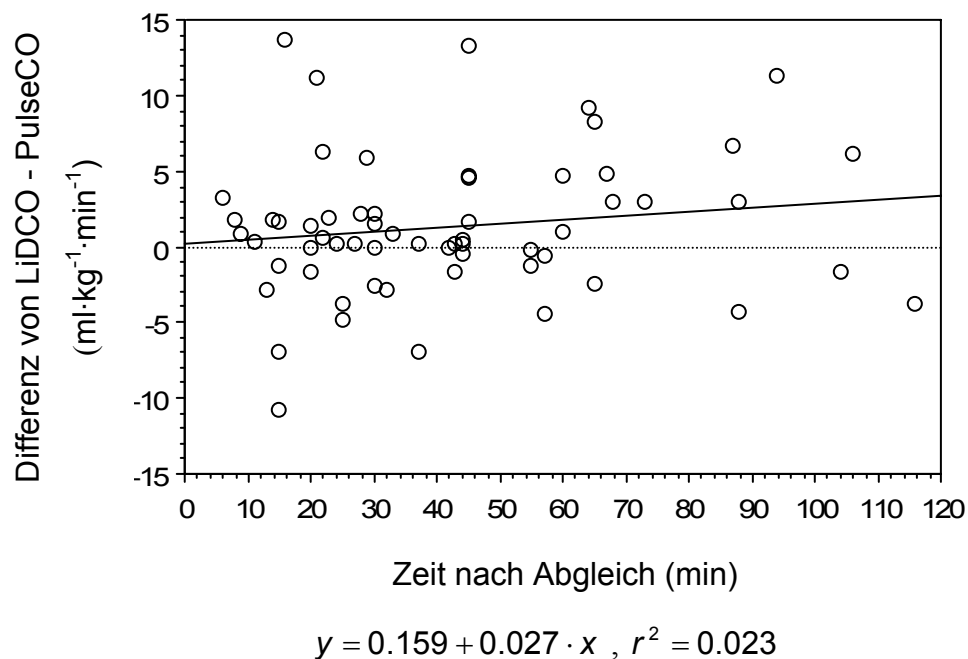


Abb. 19: Regressionsgrafik der Differenzen der CI von LiDCO und PulseCO über die Zeit der Messungen

Die lineare Regressionsanalyse für die Differenzen der CI von LiDCO minus PulseCO über die Zeit der Messungen ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = 0.153$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -0.103 und 0.390) und ein Bestimmtheitsmass von $r^2 = 0.023$. Die Regressionsgeradengleichung heisst Differenz von LiDCO - PulseCO = $0.159 + 0.027 \cdot \text{Zeit nach Abgleich}$. Für den y-Achsenabschnitt erhält man $a = 0.159$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -2.094 und 2.411) und für die Steigung $b = 0.027$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -0.018 und 0.072). Für a ist der p-Wert 0.889 und für b ist er 0.240. Ein p-Wert < 0.05 ist signifikant, also sind beide Regressionskoeffizienten nicht signifikant verschieden von Null.

Diese Werte zeigen, dass fast keine Korrelation besteht. Die Regressionsgerade weist eine sehr geringe Steigung und einen sehr geringen Achsenabschnitt auf. Die Differenzen werden im Mittel mit zunehmender Zeit über die betrachteten Messungen also nur wenig grösser.

Der Mittelwert der Differenz beträgt $1.29 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, die grösste positive Abweichung $13.64 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und die grösste negative Abweichung $-10.71 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

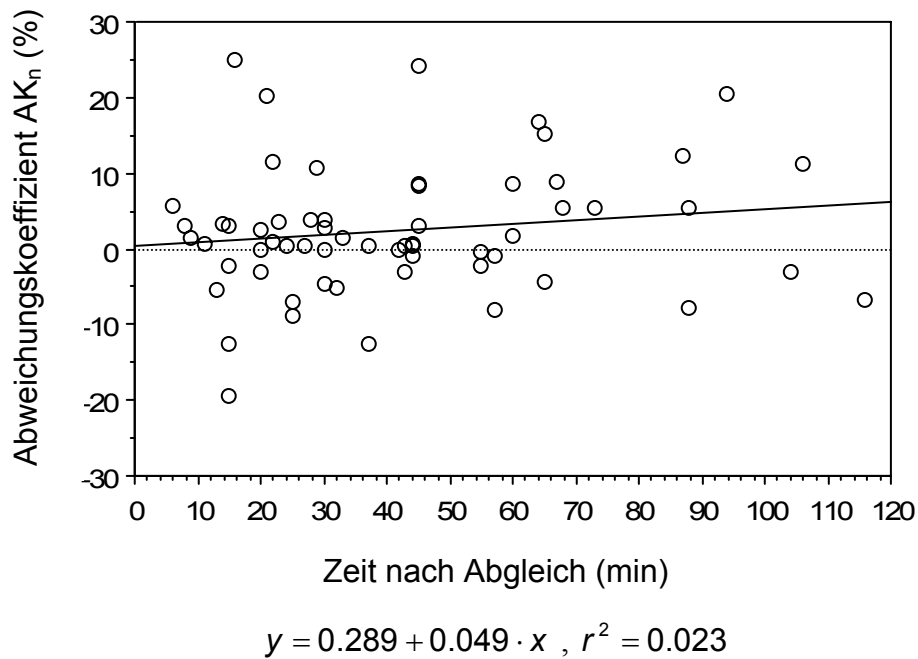


Abb. 20: Regressionsgrafik des Abweichungskoeffizienten über die Zeit der Messungen

Die lineare Regressionsanalyse für den Abweichungskoeffizienten (AK_n) über die Zeit der Messungen ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = 0.153$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -0.103 und 0.390) und ein Bestimmtheitsmass von $r^2 = 0.023$. Die Gleichung der Regressionsgeraden heisst $AK_n = 0.289 + 0.049 \cdot \text{Zeit nach Abgleich}$. Für den y-Achsenabschnitt erhält man $a = 0.289$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -3.817 und 4.395) und für die Steigung $b = 0.049$ (95%-Vertrauensintervall zwischen -0.034 und 0.131). Für a ist der p-Wert 0.889 und für b ist er 0.240. Ein p-Wert < 0.05 ist signifikant, also sind beide Regressionskoeffizienten nicht signifikant verschieden von Null.

Diese Werte zeigen, dass fast keine Korrelation besteht. Die Regressionsgerade weist eine sehr geringe Steigung und einen sehr geringen Achsenabschnitt auf. Der AK_n wird im Mittel mit zunehmender Zeit über die betrachteten Messungen also nur wenig grösser.

Der Mittelwert des AK_n beträgt 2.4%, die grösste positive Abweichung 24.9% und die grösste negative Abweichung -19.5%.

7. Diskussion

7.1 Patientengut

Diese Studie kann auf ein breites Patientenspektrum angewendet werden, weil die Auswahl Pferde aus sehr verschiedenen Alters- und Gewichtsklassen umfasst. Ein Pony, zwei Esel und ein Maultier wurden auch in die Studie einbezogen. Da die Daten dieser Tiere keine Extremwerte oder Ausreisser zeigten und wegen der nahen Verwandtschaft zum Pferd, sind die Resultate dieser Studie trotz der geringen Anzahl auch für diese Tiere anwendbar.

7.2 Statistische Auswertung

7.2.1 Regressionsanalyse

Korrelationskoeffizient (r) und Bestimmtheitsmass (r^2) der linearen Regressionsanalyse zeigen eine starke Korrelation der beobachteten Messungen des PulseCO mit dem LiDCO für den Herzauswurf ($r=0.968$, $r^2=0.937$) und den Herzindex ($r=0.984$, $r^2=0.969$). Die Regressionsanalyse zeigt in dieser Studie etwas höhere Werte als andere Studien, in welchen der Herzauswurf an anästhesierten Pferden mit verschiedenen Methoden gemessen wurde. Die Herzauswurfbestimmung mit Lithiumverdünnung und Thermoverdünnung ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0.94$ (Linton *et al.* 2000b) und für die Herzindexwerte mit Analyse der Pulsstärke und Lithiumverdünnung erhielt man ein Bestimmtheitsmass von $r^2=0.89$ (Hallowell and Corley 2005).

7.2.2 Analyse nach Bland und Altman

Aufgrund der bereits erwähnten Problematik genügt die Regressionsanalyse nicht für die Überprüfung der Übereinstimmung von zwei Methoden, wenn die Referenzmethode nicht absolut exakt ist. Zu diesem Zweck wurde die Methode nach Bland und Altman angewendet, mit welcher der systematische Fehler (Bias), die Standardabweichung und die Grenzen der Übereinstimmung beurteilt werden können.

Die Werte für den Herzauswurf sind in dieser Studie mit einem Bias von $+0.75 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ und einer Standardabweichung von $\pm 2.50 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ etwas besser als in einer Studie an anästhesierten Pferden, in welcher für die Bland-Altman-Analyse der Lithiumverdünnung minus Thermoverdünnung ein Bias von $-0.86 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ und eine Standardabweichung $\pm 2.80 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ erhalten wurde (Linton *et al.* 2000b). Der Herzindex wurde nicht

angegeben. In einer anderen Studie an anästhesierten Pferden wurde für die Bland-Altman-Analyse des Herzauswurfs von Pulskonturanalyse minus Lithiumverdünnung zwar ein geringerer Bias ($-0.07 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$), aber eine höhere Standardabweichung ($\pm 3.08 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$) ermittelt, was sich auch bei den Werten des Herzindex (Bias: $0.24 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, Standardabweichung: $\pm 6.48 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) zeigte (Hallowell and Corley 2005). Die Bland-Altman-Analyse für den Herzindex ergab in dieser Studie einen Bias von $+1.29 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und eine Standardabweichung von $\pm 4.69 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Die Grenzen der Übereinstimmung für den Herzindex waren mit $+10.48 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und $-7.90 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in dieser Studie aufgrund der geringeren Standardabweichung etwas enger als bei der vorher erwähnten Studie, bei welcher die Grenzen der Übereinstimmung bei $+13.2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und $-12.7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ liegen (Hallowell and Corley 2005).

Die prozentuale Angabe der Grenzen der Übereinstimmung erlaubt einen Vergleich mit anderen Spezies, deren Herzauswurf nicht in der gleichen Grössenordnung liegt. In dieser Studie liegen die Grenzen der Übereinstimmung für Herzauswurf und Herzindex bei $+19.6\%$ und -15.2% (Mittelwert der Differenz 2.2%). In der Humanmedizin wurde in einer Studie die Pulskonturanalyse mit der Thermoverdünnung verglichen. Die Grenzen der Übereinstimmung des Herzauswurfs liegen bei $+19.3\%$ und -19.1% (Tannenbaum *et al.* 1993).

Der systematische Fehler und die Standardabweichung in dieser Studie sind im Vergleich mit anderen Studien bei Pferden in der gleichen Grössenordnung und für den klinischen Gebrauch genügend. Ein bekannter systematischer Fehler kann bei einer kleinen Streuung relativ leicht korrigiert werden, falls dies für die Anwendung überhaupt von Bedeutung ist. Die Schwierigkeit besteht in der Interpretation der Grenzen der Übereinstimmung, da unseres Wissens bis jetzt keine vergleichbaren Werte für Pferde vorhanden sind. Eine Studie über die Anwendung von Bias und Präzisionsstatistik bei Herzauswurfmessungen kam zum Schluss, dass die Grenzen der Übereinstimmung zwischen einer etablierten und einer neuen Methode bis maximal $\pm 30\%$ sein dürfen, damit die neue Methode in der klinischen Anwendung mit genügender Genauigkeit verwendet werden kann (Critchley and Critchley 1999). Diese Grenzen scheinen auf den ersten Blick relativ weit zu sein. Bei genauerer Betrachtung stellt man jedoch fest, dass weder die neue noch die damit verglichene etablierte Methode absolut exakt ist und die Grenzen durch je fast die doppelte Standardabweichung markiert werden. Unter diesem Aspekt ist der in der Studie von Critchley bezeichnete

Grenzwert unserer Meinung nach berechtigt, sofern der Bias nicht zu gross ist. Obwohl die zuvor erwähnte Studie auf Herzauswurfwerten der Humanmedizin basiert, kann sie durch die prozentuale Angabe der Grenzen auch für entsprechende Studien bei anderen Spezies herangezogen werden. In dieser Studie liegen die Grenzen der Übereinstimmung bei +19.6% und -15.2% und damit weist der PulseCO im Vergleich mit dem LiDCO eine für die klinische Anwendung genügende Genauigkeit auf.

7.2.3 Abweichung über die Zeit

Die Beurteilung der Abweichung erfolgte über den Herzindex und dem daraus berechneten Abweichungskoeffizienten. Die lineare Regressionsanalyse zur Beurteilung der Abweichung des PulseCO vom LiDCO über den erfassten Zeitraum zeigt, dass die Differenz von LiDCO minus PulseCO mit der Zeit nur leicht zunimmt. Die Gleichung der Regressionsgeraden heisst $AK_n = 0.289 + 0.049 \cdot \text{Zeit}$ nach Abgleich. In dieser Studie war das längste Zeitintervall 116 Minuten nach dem Abgleich. In die Gleichung eingesetzt ergibt dies einen mittleren Abweichungskoeffizienten von 5.97%. Für 300 Minuten erhält man einen theoretischen mittleren Abweichungskoeffizienten von 14.99%. Bis jetzt existiert unseres Wissens keine Studie bei Pferden, welche die Abweichung der Pulskonturanalyse oder der Analyse der Pulsstärke von einer anderen Methode der Herzauswurfbestimmung über einen bestimmten Zeitraum untersucht hat. In der Humanmedizin wurde die Abweichung des PulseCO von der Lithiumverdünnung mit einem Kalibrierungsintervall von acht Stunden über einen Zeitraum von 24 Stunden untersucht (Pittman *et al.* 2005). Über die gesamten 24 Stunden lag der Fehler bei 27%. Setzt man acht Stunden (480 Minuten) in die Gleichung der Regressionsgeraden für den mittleren Abweichungskoeffizienten ein, so erhält man 23.81%. Die Messgenauigkeit des PulseCO ist demnach bei Pferden theoretisch auch über eine Zeitdauer von mehreren Stunden für die klinische Anwendung genügend, vorausgesetzt das Gerät wurde zu Beginn korrekt kalibriert. Falls während einer Operation eine ungenügende Genauigkeit des PulseCO vermutet wird oder eine Phase mit extrem stark variierenden hämodynamischen Werten vorausging, kann der PulseCO mit dem LiDCO erneut kalibriert werden. Um genauere Aussagen über die Abweichung der Pulskonturanalyse (bzw. Analyse der Pulsstärke) von einer anderen Methode der Herzauswurfbestimmung über einen längeren Zeitraum bei Pferden zu erhalten sind weitere Studien nötig. Der in dieser Studie errechnete Mittelwert des Abweichungskoeffizienten von 2.4% über die Zeitdauer von 116 Minuten verdeutlicht die geringe Differenz von LiDCO und PulseCO über die gemes-

sene Zeit. Die grösste positive Abweichung mit 24.9% und die grösste negative Abweichung mit -19.5% sind einzeln betrachtet nicht zu vernachlässigen. Einzelne Abweichungen in dieser Grössenordnung könnten mit einer Änderung des Herzauswurfes während den durch die klinischen Bedingungen verursachten unterschiedlichen Messzeitpunkten der beiden Methoden erklärt werden. Die Messungen erfolgten zwar an relativ stabilen Patienten, aber eine Änderung des Herzauswurfs in der Zeit zwischen den Messzeitpunkten der beiden Messsysteme kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Zudem wird der Herzauswurf bei beiden Methoden nicht direkt, sondern indirekt über ein Hilfsmittel (Lithium, arterielle Blutdruckkurve) gemessen, was zu den bereits erwähnten Ungenauigkeiten führen kann. Eine direkte Bestimmung des Herzauswurfs z.B. durch elektromagnetische Flussmessung wäre die präziseste Möglichkeit, aber sie ist wegen ihrer Invasivität unter klinischen Bedingungen nicht praktikierbar (Kurita *et al.* 1999; Kurita *et al.* 1997).

7.3 Probleme bei der Herzauswurfmessung

Bei fünf Anästhesien konnte der PulseCO während der ganzen Zeit keine oder nur während kurzen unregelmässigen Zeitfenstern, die keine Kalibrierung des PulseCO erlaubten, Daten erfassen. Die Blutdruckkurve wurde auf dem Anästhesiemonitor angezeigt und war meist stabil, aber der PulseCO zeigte je nach Situation entweder eine Fehlermeldung oder eine Anzeige, dass die Blutdruckkurve instabil sei. Die Kalibrierung konnte nicht durchgeführt werden und damit war es nicht möglich Werte für den Herzauswurf zu erhalten. Die Kabelverbindung vom Anästhesiemonitor zum PulseCO wurde überprüft und auch ein neues Verbindungskabel brachte keine Verbesserung. Eine Dämpfung der arteriellen Blutdruckkurve durch Klumpenbildung am arteriellen Katheter kann ausgeschlossen werden, da der Anästhesiemonitor eine korrekte Blutdruckkurve anzeigte und der arterielle Katheter nach jeder Messung mit dem LiDCO mit heparinisierte Kochsalzlösung durchgespült wurde. Während der Anästhesie traten beim PulseCO bei fünf weiteren Messungen temporäre Unstabilitäten auf, die eine Kalibrierung mit dem LiDCO erst zu einem späteren Zeitpunkt erlaubten. Die Ursachen für diese Probleme mit dem PulseCO waren zunächst unklar. Die beschriebenen Probleme traten bei erwachsenen Pferden (weiblich und männlich) auf, jedoch nicht bei Fohlen, Esel, Pony oder Maultier. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Pferden, bei denen eine Kalibrierung des PulseCO nicht möglich war, gefunden werden. In der einzigen Studie, welche bisher die Pulskontur-

analyse bei Pferden untersuchte und auch mit dem Algorithmus der Analyse der Pulsstärke arbeitete, wurde von Problemen bei der Pulskonturanalyse bei Pferden mit einer Herzfrequenz von unter 30 Schlägen pro Minute berichtet (Hallowell and Corley 2005). In einer Studie zur Entwicklung des PulseCO-Systems wird erwähnt, dass alle Gleichungen für eine Frequenz 0.5 bis 2.0 Hertz oder entsprechend 30 bis 120 Impulsen pro Minute gelten (Linton and Linton 2001). Der Algorithmus des PulseCO ist also vermutlich nur innerhalb einer Herzfrequenz von 30 bis 120 Schlägen pro Minute brauchbar. Für den klinischen Gebrauch bei anästhesierten Patienten in der Humanmedizin reicht diese Spannweite aus, aber bei gut trainierten Pferden kann eine Herzfrequenz von unter 30 Schlägen pro Minute während einer Allgemeinanästhesie durchaus vorkommen. Zudem werden Pferde vor einer Allgemeinanästhesie meist mit α_2 -Agonisten prämediziert, was oft zu Bradyarrhythmien mit Herzfrequenzen unter 30 Schlägen pro Minute führt. Die Tatsache, dass der PulseCO bei fünf erwachsenen, meist gut trainierten Pferden nicht funktioniert hat und dass sich die Tiere zum Zeitpunkt der Operation in gutem Allgemeinzustand befanden, lässt auf eine tiefe Herzfrequenz während der Anästhesie schließen. Die Tiere, bei denen der PulseCO nicht funktionierte, hatten vor der Operation in Ruhe eine Herzfrequenz zwischen 28 und 36 Schlägen pro Minute und die Anästhesieprotokolle zeigten Zeitabschnitte mit einer Herzfrequenz von unter 30 oder um die 30 Schläge pro Minute. Bei den beiden Fohlen, die eine permanente Herzfrequenz von deutlich über 30 Schlägen pro Minute aufwiesen, traten keine Probleme mit dem PulseCO auf. Das Unterschreiten der Grenze von 30 Herzschlägen pro Minute ist anscheinend der Grund für die Probleme beim PulseCO in dieser Studie. Es kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass auch andere Faktoren, die nicht eruiert werden konnten, für die genannten Probleme mitverantwortlich sind. Der PulseCO wurde ursprünglich für die Humanmedizin entwickelt und bisher wurden keine Anpassungen für die Verwendung beim Pferd gemacht. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass zusätzlich zum Funktionsausfall des PulseCO bei unter 30 Herzschlägen pro Minute, der Algorithmus bei Pferden nicht optimal funktioniert. Dies ist aber eher unwahrscheinlich, da in der Studie von Hallowell und Corley nur von Problemen bei einer Herzfrequenz von unter 30 Schlägen pro Minute berichtet wurde (Hallowell and Corley 2005).

Ein weiteres Problem ist die mit $30 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ für Pferde zu kleine obere Grenze für die Kalibrierung des PulseCO. Zwar kann der Herzauswurf als Bruchteil eingegeben und

entsprechend beim Ablesen wieder multipliziert werden, aber durch die Multiplikation wird auch ein allfälliger Fehler um diesen Faktor multipliziert. Durch den Divisionsfaktor wird nicht mehr der eigentliche Wert des Herzauswurfs auf dem Monitor angezeigt, was unter Stress und der Kontrolle durch mehrere Anästhesisten zu fatalen Verwechslungen führen könnte. Zudem kann der PulseCO gemäss Hersteller bei Patienten mit Regurgitation der Aortenklappen, peripherer arterieller Vasokonstriktion und schweren peripheren Gefässkrankheiten nicht eingesetzt werden.

Das LiDCO funktionierte einwandfrei. Falls die Software einmal eine Lithiumkurve nicht akzeptierte, wurde die Messung kurz darauf wiederholt und somit konnte der Wert für den Herzauswurf etwas später problemlos bestimmt werden.

7.4 Beurteilung der klinischen Anwendung

Als arterieller Zugang wurde in dieser Studie immer die Arteria facialis verwendet. Beim Zugang über die Arteria metatarsa dorsalis und die Arteria transversa faciei wurden in einer Studie keine Probleme festgestellt (Hallowell and Corley 2005). Durch den arteriellen Zugang an der Hintergliedmasse kann der PulseCO auch bei grösseren Operationen am Kopf verwendet werden.

Regressionsanalyse und Bland-Altman-Analyse zeigen, dass der PulseCO im Vergleich mit dem LiDCO für die klinische Anwendung bei Pferden genügend genau ist. Aufgrund der relativ geringen Abweichung über die Zeit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der PulseCO nach einer Kalibration mit dem LiDCO eine zuverlässige kontinuierliche Herzauswurfbestimmung über einen Zeitraum von mindestens 116 Minuten und theoretisch auch über mehrere Stunden erlaubt.

Betrachtet man die fünf (15.2%) von 33 Fällen in welchen man mit dem PulseCO aufgrund einer für diesen Algorithmus zu tiefen Herzfrequenz keine Herzauswurf-messung durchführen konnte, so ist dies für die klinische Anwendung sicher ungenügend. Wenn der PulseCO in der Pferdeklinik routinemässig zur Anwendung kommen soll, muss der Algorithmus auch bei einer Herzfrequenz von weniger als 30 Schlägen pro Minute funktionieren und es müssen wie beim LiDCO auch Herzauswurf-werte bis zu $99 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ auf dem Monitor des PulseCO angezeigt werden können. Falls diese Anpassungen durch den Hersteller möglich und nicht zu teuer sind, besitzt der PulseCO unserer Meinung nach durchaus das Potential in der Pferdeklinik Anwendung zu finden, da eine kontinuierliche, wenig invasive und einfach durchzuführende Herzauswurf-messung in der Pferdeanästhesie wünschenswert ist. Bis jetzt

erfolgte unseres Wissens noch keine Studie über die Herzauswurfmessung an Pferden, welche nicht auf der Methode der Analyse der Pulsstärke (Pulskonturanalyse mit Autokorrelation als Algorithmus) beruhte. Es wäre interessant bei anästhesierten Pferden eine Methode, welche auf dem nichtlinearen Modell mit drei Elementen basiert (Wesseling *et al.* 1993), zu erforschen und mit der Methode der Analyse der Pulsstärke zu vergleichen.

In dieser Studie wurden Tiere untersucht, die zum Zeitpunkt der Operation einen guten Gesundheitszustand aufwiesen und auch während der Anästhesie meist stabil waren. Die Anwendung der Pulskonturanalyse bei Pferden mit stark variierenden hämodynamischen Bedingungen muss noch erforscht werden. Durch das grosse Potential der kontinuierlichen Herzauswurfbestimmung beim Pferd werden vermutlich weitere Studien folgen und offene Fragen klären.

Aufgrund dieser Studie ist der PulseCO bei Pferden nur bedingt klinisch anwendbar. Für die Pferdeklinik würde sich unserer Meinung nach die Anschaffung eines PulseCO zu einem bereits vorhandenen LiDCO trotz der guten Genauigkeit und der kontinuierlichen Herzauswurfbestimmung aufgrund der beschriebenen Probleme kaum lohnen. Die Herstellerfirma bietet neu den Monitor LiDCOTMplus³⁰ an, der LiDCO und PulseCO in einem Gerät vereint. Erwägt man für die Pferdeklinik die Anschaffung eines Systems zur Herzauswurfbestimmung, wäre das LiDCOTMplus als Kombination von LiDCO und PulseCO momentan vermutlich die beste Wahl. Falls der Algorithmus der Autokorrelation auch für Herzfrequenzen unter 30 Schläge pro Minute angepasst werden kann, ist der PulseCO in Kombination mit dem LiDCO (LiDCOTMplus) unserer Meinung nach eine gute, genaue, wenig invasive und einfach durchführbare Methode zur kontinuierlichen Herzauswurfbestimmung beim Pferd.

³⁰ LiDCO Ltd., 16 Orsman Road, London, N1 5QJ, England

8. Literaturverzeichnis

- Aoyagi, T. and Miyasaka, K. (1990) Pulse oximetry and its simulation. *Densi Tokyo (IEEE Tokyo Section)* 29, 184-187.
- Benya, R., Quintana, J. and Brundage, B. (1989) Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 17, 231-233.
- Berberian, G., Quinn, T.A., Vigilance, D.W., Park, D.Y., Cabreriza, S.E., Curtis, L.J. and Spotnitz, H.M. (2005) Validation study of PulseCO system for continuous cardiac output measurement. *ASAIO J* 51, 37-40.
- Bergsten, G. (1974) Blood pressure, cardiac output, and blood-gas tension in the horse at rest and during exercise. *Acta Vet Scand Suppl* 48, 1-88.
- Bernstein, D.P. (1986a) Continuous noninvasive real-time monitoring of stroke volume and cardiac output by thoracic electrical bioimpedance. *Crit Care Med* 14, 898-901.
- Bernstein, D.P. (1986b) A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med* 14, 904-909.
- Berton, C. and Cholley, B. (2002) Equipment review: new techniques for cardiac output measurement--oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care* 6, 216-221.
- Bland, J.M. and Altman, D.G. (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310.
- Blissitt, K.J., Young, L.E., Jones, R.S., Darke, P.G. and Utting, J. (1997) Measurement of cardiac output in standing horses by Doppler echocardiography and thermodilution. *Equine Vet J* 29, 18-25.

- Branthwaite, M.A. and Bradley, R.D. (1968) Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol* 24, 434-438.
- Bremer, F., Schiele, A. and Tschaikowsky, K. (2002) Cardiac output measurement by pulse dye densitometry: a comparison with the Fick's principle and thermodilution method. *Intensive Care Med* 28, 399-405.
- Capek, J.M. and Roy, R.J. (1988) Noninvasive measurement of cardiac output using partial CO₂ rebreathing. *IEEE Trans Biomed Eng* 35, 653-661.
- Connors, A.F., Jr., Speroff, T., Dawson, N.V., Thomas, C., Harrell, F.E., Jr., Wagner, D., Desbiens, N., Goldman, L., Wu, A.W., Califf, R.M., Fulkerson, W.J., Jr., Vidaillet, H., Broste, S., Bellamy, P., Lynn, J. and Knaus, W.A. (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 276, 889-897.
- Corley, K.T., Donaldson, L.L., Durando, M.M. and Birks, E.K. (2003) Cardiac output technologies with special reference to the horse. *J Vet Intern Med* 17, 262-272.
- Corley, K.T., Donaldson, L.L. and Furr, M.O. (2002) Comparison of lithium dilution and thermodilution cardiac output measurements in anaesthetised neonatal foals. *Equine Vet J* 34, 598-601.
- Cotter, G., Moshkovitz, Y., Kaluski, E., Cohen, A.J., Miller, H., Goor, D. and Vered, Z. (2004) Accurate, noninvasive continuous monitoring of cardiac output by whole-body electrical bioimpedance. *Chest* 125, 1431-1440.
- Critchley, L.A. and Critchley, J.A. (1999) A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 15, 85-91.

- Critchley, L.A., Leung, D.H. and Short, T.G. (1996) Abdominal surgery alters the calibration of bioimpedance cardiac output measurement. *Int J Clin Monit Comput* 13, 1-8.
- Critchley, L.A., Peng, Z.Y., Fok, B.S., Lee, A. and Phillips, R.A. (2005) Testing the reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor, the USCOM, by using aortic flowprobes in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 100, 748-753, table of contents.
- Cutler, C.A., Billings, R.G., Clark, J.S. and Veasy, L.G. (1979) A thermodilution method for quantification of bidirectional shunts. *Computers & Biomedical Research* 12, 379-410.
- Daily, E.K. and Schroeder, J.S. (1994) Pulmonary artery and pulmonary artery wedge pressure monitoring. In: *Techniques in Bedside Hemodynamic Monitoring*, 5th edn., Eds: E.K. Daily and J.S. Schroeder, Mosby, St Louis, MO. pp 99–141.
- Depocas, F. and Hart, J.S. (1957) Use of the Pauling oxygen analyzer for measurement of oxygen consumption of animals in open-circuit systems and in a short-lag, closed-circuit apparatus. *J Appl Physiol* 10, 388-392.
- Doering, L., Lum, E., Dracup, K. and Friedman, A. (1995) Predictors of between-method differences in cardiac output measurement using thoracic electrical bioimpedance and thermodilution. *Crit Care Med* 23, 1667-1673.
- Dunlop, C.I., Hodgson, D.S., Chapman, P.L., Grandy, J.L. and Waldron, R.D. (1991) Thermodilution estimation of cardiac output at high flows in anesthetized horses. *AJVR* 52, 1893-1897.
- Eaton, M.D. (1994) Energetics and performance. In: *The Athletic Horse: Principles and Practice of Equine Sports Medicine*, Eds: D.R. Hodgson and R.J. Rose, W.B. Saunders, Philadelphia, PA. pp 49-61.

- Edwards, J.D. and Mayall, R.M. (1998) Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med* 26, 1356-1360.
- Elliott, C.G., Zimmerman, G.A. and Clemmer, T.P. (1979) Complications of pulmonary artery catheterization in the care of critically ill patients. A prospective study. *Chest* 76, 647-652.
- Erlanger, J. and Hooker, D.R. (1904) An experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man. *Johns Hopkins Hospital Reports* 12, 145-378.
- Fedak, M.A., Rome, L. and Seeherman, H.J. (1981) One-step N₂-dilution technique for calibrating open-circuit VO₂ measuring systems. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental & Exercise Physiology* 51, 772-776.
- Fegler, G. (1954) Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39, 153-164.
- Fick, A. (1870) Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsbericht d. Phys Med Ges Würzburg* 2, 16.
- Frank, O. (1899) Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Zeitschrift Biologie* 37, 483-526
- Frank, O. (1930) Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Zeitschrift Biologie* 90, 405-409.
- Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H.S., Forrester, J.S. and Swan, H.J. (1971) A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27, 392-396.

- Garcia-Rodriguez, C., Pittman, J., Cassell, C.H., Sum-Ping, J., El-Moalem, H., Young, C. and Mark, J.B. (2002) Lithium dilution cardiac output measurement: a clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. *Crit Care Med* 30, 2199-2204.
- Goedje, O., Friedl, R. and Hannekum, A. (2001) Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit* 7, 1344-1350.
- Goedje, O., Hoke, K., Goetz, A.E., Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A. and Pfeiffer, U.J. (2002) Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 30, 52-58.
- Grandy, J.L., Steffey, E.P., Hodgson, D.S. and Woliner, M.J. (1987) Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *AJVR* 48, 192-197.
- Grosenbaugh, D.A. and Muir, W.W. (1998) Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *AJVR* 59, 101-106.
- Hallowell, G.D. and Corley, K.T. (2005) Use of lithium dilution and pulse contour analysis cardiac output determination in anaesthetized horses: a clinical evaluation. *Vet Anaesth Analg* 32, 201-211.
- Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsman, J.M. and Spurling, R.G. (1932) Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *American Journal of Physiology* 99, 534-551.
- Haryadi, D.G., Orr, J.A., Kuck, K., McJames, S. and Westenskow, D.R. (2000) Partial CO₂ rebreathing indirect Fick technique for non-invasive measurement of cardiac output. *J Clin Monit Comput* 16, 361-374.

- Hatfield, C.L., McDonell, W.N., Lemke, K.A. and Black, W.D. (2001) Pharmacokinetics and toxic effects of lithium chloride after intravenous administration in conscious horses. *AJVR* 62, 1387-1392.
- Henriques, V. (1913) Über die Verteilung des Blutes vom linken Herzen zwischen dem Herzen und dem übrigen Organismus. *Biochemische Zeitschrift* 56, 230-248.
- Hirschl, M.M., Kittler, H., Woisetschlager, C., Siostrzonek, P., Staudinger, T., Kofler, J., Oschatz, E., Bur, A., Gwechenberger, M. and Laggner, A.N. (2000) Simultaneous comparison of thoracic bioimpedance and arterial pulse waveform-derived cardiac output with thermodilution measurement. *Crit Care Med* 28, 1798-1802.
- Iijima, T., Aoyagi, T., Iwao, Y., Masuda, J., Fuse, M., Kobayashi, N. and Sankawa, H. (1997) Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit* 13, 81-89.
- Imai, T., Takahashi, K., Fukura, H. and Morishita, Y. (1997) Measurement of cardiac output by pulse dye densitometry using indocyanine green: a comparison with the thermodilution method. *Anesthesiology* 87, 816-822.
- Imai, T., Takahashi, K., Goto, F. and Morishita, Y. (1998) Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry--comparison with the conventional spectrophotometric method. *J Clin Monit Comput* 14, 477-484.
- Johnston, G.M., Eastment, J.K., Wood, J.L.N. and Taylor, P.M. (2002) The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet Anaest Analg* 29, 159-170.
- Johnston, G.M. and Steffey, E. (1995) Confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF). *Vet Surg* 24, 518-519.

- Jonas, M.M., Kelly, F.E., Linton, R.A., Band, D.M., O'Brien, T.K. and Linton, N.W. (1999) A comparison of lithium dilution cardiac output measurements made using central and antecubital venous injection of lithium chloride. *J Clin Monit Comput* 15, 525-528.
- Klein, L. (1990) Anesthetic complications in the horse. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 6, 665-692.
- Kouchoukos, N.T., Sheppard, L.C. and McDonald, D.A. (1970) Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circ Res* 26, 611-623.
- Kubicek, W.G., Kottke, J., Ramos, M.U., Patterson, R.P., Witsoe, D.A., Labree, J.W., Remole, W., Layman, T.E., Schoening, H. and Garamela, J.T. (1974) The Minnesota impedance cardiograph- theory and applications. *Bio-Medical Engineering* 9, 410-416.
- Kurita, T., Morita, K., Kato, S., Kawasaki, H., Kikura, M., Kazama, T. and Ikeda, K. (1999) Lithium dilution cardiac output measurements using a peripheral injection site comparison with central injection technique and thermodilution. *J Clin Monit Comput* 15, 279-285.
- Kurita, T., Morita, K., Kato, S., Kikura, M., Horie, M. and Ikeda, K. (1997) Comparison of the accuracy of the lithium dilution technique with the thermodilution technique for measurement of cardiac output. *Br J Anaesth* 79, 770-775.
- Lassen, N.A., Lindbjerg, J. and Munck, O. (1964) Measurement of Blood-Flow through Skeletal Muscle by Intramuscular Injection of Xenon-133. *Lancet* 15, 686-689.
- Lefrant, J.Y., Bruelle, P., Aya, A.G., Saissi, G., Dauzat, M., de La Coussaye, J.E. and Eledjam, J.J. (1998) Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 24, 347-352.

- Linton, N.W. and Linton, R.A. (2001) Estimation of changes in cardiac output from the arterial blood pressure waveform in the upper limb. *Br J Anaesth* 86, 486-496.
- Linton, R., Band, D., O'Brien, T., Jonas, M. and Leach, R. (1997) Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med* 25, 1796-1800.
- Linton, R.A., Band, D.M. and Haire, K.M. (1993) A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth* 71, 262-266.
- Linton, R.A., Jonas, M.M., Tibby, S.M., Murdoch, I.A., O'Brien, T.K., Linton, N.W. and Band, D.M. (2000a) Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 26, 1507-1511.
- Linton, R.A., Young, L.E., Marlin, D.J., Blissitt, K.J., Brearley, J.C., Jonas, M.M., O'Brien, T.K., Linton, N.W., Band, D.M., Hollingworth, C. and Jones, R.S. (2000b) Cardiac output measured by lithium dilution, thermodilution, and transesophageal Doppler echocardiography in anesthetized horses. *AJVR* 61, 731-737.
- Marik, P.E., Pendelton, J.E. and Smith, R. (1997) A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Crit Care Med* 25, 1545-1550.
- Mason, D.J., O'Grady, M., Woods, J.P. and McDonnell, W. (2002) Comparison of a central and a peripheral (cephalic vein) injection site for the measurement of cardiac output using the lithium-dilution cardiac output technique in anesthetized dogs. *Can J Vet Res* 66, 207-210.

- Mattar, J.A., Baruzzi, A.C., Diamant, D., Szynkier, R.T., de Felipe, J., Jr., da Luz, P.L., Auler, J.O., Jr., Lage, S., Pileggi, F. and Jatene, A. (1986) A clinical comparison between cardiac output measured by thermodilution versus non-invasive thoracic electrical bioimpedance. *Acute Care* 12, 58-60.
- McLuckie, A., Murdoch, I.A., Marsh, M.J. and Anderson, D. (1996) A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 85, 336-338.
- McVeigh, G.E., Bratteli, C.W., Morgan, D.J., Alinder, C.M., Glasser, S.P., Finkelstein, S.M. and Cohn, J.N. (1999) Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 33, 1392-1398.
- Mizuno, Y., Aida, H., Hara, H., Fujinaga, T. and Hagio, M. (1994) Comparison of methods of cardiac output measurements determined by dye dilution, pulsed Doppler echocardiography and thermodilution in horses. *J Vet Med Sci* 56, 1-5.
- Morady, F., Brundage, B.H. and Gelberg, H.J. (1983) Rapid method for determination of shunt ratio using a thermodilution technique. *Am Heart J* 106, 369-373.
- Muir, W.W., Skarda, R.T. and Milne, D.W. (1976) Estimation of cardiac output in the horse by thermodilution techniques. *AJVR* 37, 697-700.
- Murdoch, S.D., Cohen, A.T. and Bellamy, M.C. (2000) Pulmonary artery catheterization and mortality in critically ill patients. *Br J Anaesth* 85, 611-615.
- Nadeau, S. and Noble, W.H. (1986) Limitations of cardiac output measurements by thermodilution. *Can Anaesth Soc J* 33, 780-784.
- Nishikawa, T. and Dohi, S. (1993) Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 40, 142-153.

- Perrino, A.C., Jr., Harris, S.N. and Luther, M.A. (1998) Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology* 89, 350-357.
- Pittman, J., Bar-Yosef, S., SumPing, J., Sherwood, M. and Mark, J. (2005) Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med* 33, 2015-2021.
- Polanczyk, C.A., Rohde, L.E., Goldman, L., Cook, E.F., Thomas, E.J., Marcantonio, E.R., Mangione, C.M. and Lee, T.H. (2001) Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *JAMA* 286, 309-314.
- Reef, V.B., Lalezari, K., De Boo, J., van der Belt, A.J., Spencer, P.A. and Dik, K.J. (1989) Pulsed-wave Doppler evaluation of intracardiac blood flow in 30 clinically normal Standardbred horses. *AJVR* 50, 75-83.
- Roedig, G., Prasser, C., Keyl, C., Liebold, A. and Hobbhahn, J. (1999) Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 82, 525-530.
- Sakka, S.G., Reinhart, K. and Meier-Hellmann, A. (1999) Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25, 843-846.
- Schlipf, J.W., Dunlop, C.I. and Getzy, D.M. (1994) Lesions associated with cardiac catheterization and thermodilution cardiac output determination in horses. In: *5th International Congress of Veterinary Anesthesia*, Guelph, ON, Canada.
- Schmidt, C., Theilmeier, G., Van Aken, H., Korsmeier, P., Wirtz, S.P., Berendes, E., Hoffmeier, A. and Meissner, A. (2005) Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth* 95, 603-610.

- Shoemaker, W.C., Belzberg, H., Wo, C.C., Milzman, D.P., Pasquale, M.D., Baga, L., Fuss, M.A., Fulda, G.J., Yarbrough, K., Van DeWater, J.P., Ferraro, P.J., Thangathurai, D., Roffey, P., Velmahos, G., Murray, J.A., Asensio, J.A., El-Tawil, K., Dougherty, W.R., Sullivan, M.J., Patil, R.S., Adibi, J., James, C.B. and Demetriades, D. (1998) Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients. *Chest* 114, 1643-1652.
- Spinale, F.G., Reines, H.D. and Crawford, F.A., Jr. (1988) Comparison of bioimpedance and thermodilution methods for determining cardiac output: experimental and clinical studies. *Annals of Thoracic Surgery* 45, 421-425.
- Staddon, G.E., Weaver, B.M. and Webb, A.I. (1979) Distribution of cardiac output in anaesthetised horses. *Res Vet Sci* 27, 38-45.
- Stewart, G.N. (1897) Researches on the circulation time and on the influences which affect it. *Journal of Physiology* 22, 159-183.
- Taguchi, N., Nakagawa, S., Miyasaka, K., Fuse, M. and Aoyagi, T. (2004) Cardiac output measurement by pulse dye densitometry using three wavelengths. *Pediatr Crit Care Med* 5, 343-350.
- Tannenbaum, G.A., Mathews, D. and Weissman, C. (1993) Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients. *J Clin Anesth* 5, 471-478.
- Tibballs, J. (1989) A comparative study of cardiac output in neonates supported by mechanical ventilation: measurement with thoracic electrical bioimpedance and pulsed Doppler ultrasound. *J Pediatr* 114, 632-635.
- Tremper, K.K., Hufstedler, S.M., Barker, S.J., Zaccari, J., Harris, D., Anderson, S. and Roohk, V. (1986) Continuous noninvasive estimation of cardiac output by electrical bioimpedance: an experimental study in dogs. *Crit Care Med* 14, 231-233.

- Victorica, B.E. and Gessner, I.H. (1975) A simplified method for quantitating left-to-right shunts from arterial dilution curves. *Circulation* 51, 530-534.
- Weaver, B.M., Lunn, C.E. and Staddon, G.E. (1984) Muscle perfusion in the horse. *Equine Vet J* 16, 66-68.
- Weber, J., Heilmeyer, C.F., Kubatz, E. and Bruckner, J.B. (1986) Die Bestimmung des Herzzeitvolumens unter PEEP-Beatmung mit dem nichtinvasiven Bioimpedanzgerät "NCCOM 3" im Vergleich zur Thermodilutionsmethode. Eine Untersuchung an narkotisierten Hunden. *Anaesthesist* 35, 744-747.
- Weil, M.H. (1997) Electrical bioimpedance for noninvasive measurement of cardiac output. *Crit Care Med* 25, 1455.
- Wesseling, K.H., Jansen, J.R., Settels, J.J. and Schreuder, J.J. (1993) Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology* 74, 2566-2573.
- Wetmore, L.A., Derksen, F.J., Blaze, C.A. and Eyster, G.E. (1987) Mixed venous oxygen tension as an estimate of cardiac output in anesthetized horses. *AJVR* 48, 971-976.
- White, H.L. (1947) Measurement of cardiac output by a continuously recording conductivity method. *American Journal of Physiology* 151, 45-57.
- Wilkins, P.A., Boston, R.C., Gleed, R.D. and Dobson, A. (2005) Comparison of thermal dilution and electrical impedance dilution methods for measurement of cardiac output in standing and exercising horses. *AJVR* 66, 878-884.
- Winer, N., Sowers, J.R. and Weber, M.A. (2001) Gender differences in vascular compliance in young, healthy subjects assessed by pulse contour analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 3, 145-152.

- Yelderman, M., Quinn, M.D., McKown, R.C., Eberhart, R.C. and Dollar, M.L. (1992a) Continuous thermodilution cardiac output measurement in sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104, 315-320.
- Yelderman, M.L., Ramsay, M.A., Quinn, M.D., Paulsen, A.W., McKown, R.C. and Gillman, P.H. (1992b) Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6, 270-274.
- Young, L.E., Blissitt, K.J., Bartram, D.H., Clutton, R.E., Molony, V. and Jones, R.S. (1996) Measurement of cardiac output by transoesophageal Doppler echocardiography in anaesthetized horses: comparison with thermodilution. *Br J Anaesth* 77, 773-780.
- Young, L.E., Blissitt, K.J., Clutton, R.E., Molony, V. and Darke, P.G. (1995) Feasibility of transoesophageal echocardiography for evaluation of left ventricular performance in anaesthetised horses. *Equine Vet J Suppl*, 63-70.
- Zollner, C., Polasek, J., Kilger, E., Pichler, B., Jaenicke, U., Briegel, J., Vetter, H.O. and Haller, M. (1999) Evaluation of a new continuous thermodilution cardiac output monitor in cardiac surgical patients: a prospective criterion standard study. *Crit Care Med* 27, 293-298.
- Zuntz, N. and Hagemann, O. (1894) Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. *Landwirtsch Jahrbuch* 27, 284-301.

Lebenslauf

Name:	Patrick Oliver Preisig
Geburtsdatum:	8.7.1975
Geburtsort:	Schaffhausen
Nationalität:	Schweizer
Heimatort:	Bühler (AR)
1982 – 1988	Primarschule Flurlingen (ZH)
1988 – 1990	Sekundarschule in Uhwiesen (ZH)
1990 – 1995	Kantonsschule in Schaffhausen
1995	Maturität Typus C (mathematisch-naturwissenschaftlich)
1995 – 1996	Militärdienst (RS und Unteroffiziersschule)
1996 – 1999	Studium von Elektrotechnik und Maschinenbau an der ETH Zürich (Grundjahre) und Praktikum in Maschinenbau
1999 – 2005	Studium der Veterinärmedizin an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich
2005	Staatsexamen an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich